

Zur Reaktion von α -Ketosäuren und
von vic. Tricarbonylverbindungen
mit primären u. sekundären Aminen

Hermann Pesenecker

1960

Zur Reaktion von α -Ketosäuren und von
vic. Tricarbonylverbindungen mit
primären und sekundären Aminen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Vorgelegt
von
Hermann Pesenecker
aus
Hamburg
August 1960

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. E. Dane
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung:

30. November 1960



Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt in der Zeit von März 1957 bis Juli 1960 im Institut für Organische Chemie der Universität München auf Anregung und unter der Leitung von

Frau Professor Dr. Elisabeth Dane.

Für die mir gewährte Unterstützung und Förderung und für das immer bewiesene Interesse an dieser Arbeit möchte ich Frau Professor Dr. E. Dane auch an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. R. Huisgen, dem Direktor des Instituts für Organische Chemie der Universität München, schulde ich aufrichtigen Dank für die an seinem Institut genossene Ausbildung und für die Anteilnahme, die er mir und meinem Studium entgegengebracht hat.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0086

I n h a l t

Theoretischer Teil

1. Umsetzung von α -Ketosäuren mit primären Aminen	1
2. Umsetzung von Aminosäure-ester-hydrochloriden mit Carbonylverbindungen	6
3. Umsetzung von vic. Tricarbonylverbindungen mit primären und sekundären Aminen	12

Experimenteller Teil

Allgemeines	26
Umsetzung von α -Ketosäuren mit primären Aminen	28
1.1 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Anisidin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$	28
b) Veresterung der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$	28
c) Decarboxylierung der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$	29
1.2 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Aminophenol	
a) Darstellung der Verbindung $C_{14}H_{11}NO_3$	30
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{14}H_{11}NO_3$	30
1.3 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit m-Nitranilin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$	31
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$	31
1.4 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Toluidin	31
1.5 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit 2.6-Dimethylanilin	32
1.6 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit Cyclohexylamin	32
1.7 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Anisidin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$	33
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$	33
1.8 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Aminophenol	
a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{13}NO_3$	35
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{15}H_{13}NO_3$	36

1.9 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit m-Nitranilin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{12}N_2O_4$	36
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{15}H_{12}N_2O_4$	37
1.10 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Toluidin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_3$	37
b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_3$	38
1.11 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit 2.6-Dimethylanilin	38
1.12 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit Cyclohexylamin	
a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{21}NO_3$	38
b) Darstellung der Verbindung $C_{21}H_{34}N_2O_3$	39
2. Umsetzung von Aminosäure-ester-hydrochloriden mit Carbonylverbindungen	40
2.1 Versuch, Benzaldehyd-dimethylacetal mit Glycin umzusetzen	40
2.2 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid mit Benzaldehyd	
a) Darstellung des Dioxo-pyrrolidin-derivats $C_{20}H_{19}NO_4$ (XIa)	40
b) Darstellung des Enoläthers $C_{21}H_{21}NO_4$ (XI Ib)	42
c) Verseifung der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ (XIa) zur Säure $C_{18}H_{15}NO_4$ (XIb)	42
d) Versuch, Glycin-äthylester-hydrochlorid mit Benzaldehyd in Alkohol umzusetzen	43
e) Synthese der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ (XIa) aus Phenylbrenztraubensäure	44
2.3 Versuch, Benzylamin-hydrochlorid mit Benzaldehyd umzusetzen	44
2.4 Untersuchungen am Dioxo-pyrrolidin-derivat $C_{22}H_{17}NO_2$ (IX)	
a) Darstellung der Verbindung $C_{22}H_{17}NO_2$ (IX)	45
b) Darstellung des Enoläthers $C_{23}H_{19}NO_2$ (Xb)	45
2.5 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid mit p-Chlorbenzaldehyd zur Verbindung $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4$ (XIII)	46

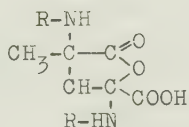
2.6 Versuche, Glycinester-hydrochlorid mit anderen Carbonylverbindungen umzusetzen	
a) Kondensationsversuch mit Paraldehyd	47
b) Kondensationsversuch mit Butyraldehyd	47
c) Kondensationsversuch mit Cyclohexanon	48
d) Kondensationsversuch mit Benzophenon	48
e) Kondensationsversuch mit Benzil	48
f) Kondensationsversuch mit Benzoin	48
g) Kondensationsversuch mit Diphenyltriketon	48
2.7 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid mit p-Nitrobenzaldehyd zur Schiff'schen Base $C_{18}H_{15}N_3O_6$ (XIV)	49
2.8 Umsetzung von Sarkosinester-hydrochlorid mit Benzaldehyd	50
3. Umsetzung von vic. Tricarbonylverbindungen mit primären und sekundären Aminen	52
3.1 Umsetzung von Oxomalonester mit Glycinester zum N-substituierten Oxamid $C_{10}H_{16}N_2O_6$ (XVa)	52
3.2 Umsetzung von Oxomalonester mit Alaninester zum N-substituierten Oxamid $C_{12}H_{20}N_2O_6$ (XVb)	52
3.3 Umsetzung von Oxomalonester mit Cyclohexylamin	
a) Isolierung des Oxamids $C_{14}H_{24}N_2O_2$ (XVc) und des Imino-malonsäure-amids $C_{21}H_{35}N_3O_2$ (XVI)	53
b) Isolierung einer Substanz $C_{17}H_{32}N_2O_5$	54
3.4 Umsetzung von Oxomalonester mit Piperidin zum Oxomalonsäure-dipiperidid $C_{13}H_{20}N_2O_3$ (XVII)	55
3.5 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure-ester mit Cyclohexylamin zum Oxamid $C_{14}H_{24}N_2O_2$ (XVc)	56
3.6 Umsetzung von α -Ketobuttersäure-ester mit Cyclohexylamin zum Oxamid $C_{14}H_{24}N_2O_2$ (XVc)	56
3.7 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-ester mit primären und sekundären Aminen	
a) Umsetzung mit Cyclohexylamin zum Säureamid $C_{14}H_{17}NO_2$	57
b) Umsetzung mit Piperidin zum Säureamid $C_{13}H_{15}NO_2$	57
c) Umsetzung mit p-Anisidin zum Anil des Esters $C_{16}H_{15}NO_3$	58

d) Umsetzung mit p-Toluidin zum Anil des Esters	
$C_{16}H_{15}NO_2$	59
3.8 Umsetzung von Diphenyltriketon mit primären aromatischen Aminen	
a) Umsetzung mit p-Toluidin zum Anilhydrat	
$C_{22}H_{19}NO_3$ (XIXa)	59
b) Umsetzung mit m-Nitranilin zum Anilhydrat	
$C_{21}H_{16}N_2O_5$ (XIXb)	60
c) Umsetzung mit p-Anisidin zum Anil $C_{22}H_{17}NO_3$ (XX)	60
3.9 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin	
a) Isolierung von Cyclohexylammonium-benzoat und des Oxims $C_{21}H_{24}N_2O_3$	61
b) Isolierung des Säureamids $C_{21}H_{23}NO_3$ (XXI) und Chromatographie der 2.4-Dinitrophenylhydrazone	63
c) Untersuchungen am Säureamid $C_{21}H_{23}NO_3$ (XXI)	66
d) Darstellung von O-Benzoyl-N-cyclohexyl-mandelsäure-amid (XXII)	67
3.10 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Piperidin	
a) Darstellung des O-Benzoyl-mandelsäure-piperidids $C_{20}H_{21}NO_3$ (XXIIIa)	68
b) Verseifung der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ (XXIIIa) zu Benzoesäure und Mandelsäure-piperidid	69
c) Synthese der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ (XXIIIa) aus Mandelsäure-ester	70
d) Versuch, die Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ (XXIIIa) aus Phenylglyoxylsäure-piperidid und Benzaldehyd darzustellen	70
3.11 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Diäthylamin zum O-Benzoyl-N-diäthyl-mandelsäure-amid	
$C_{19}H_{21}NO_3$ (XXIIIb)	71

T h e o r e t i s c h e r T e i l

1. Umsetzung von α -Ketosauren mit primären Aminen

Versetzt man Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen, so entwickelt sich schon bei tiefer Temperatur Kohlendioxyd. Diese Reaktion beruht auf einer Decarboxylierung von Kondensationsprodukten der Brenztraubensäure (1). In einigen Fällen gelang es, das erste Kondensationsprodukt (I) zu isolieren. Dieses geht beim Erwärmen - je nach Art der beteiligten Base - in Chinolincarbonsäure oder Brenzweinsäure über, wobei pro zwei Mol Brenztraubensäure ein Mol Kohlendioxyd abgespalten wird.



I

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Phenylbrenztraubensäure bei der Umsetzung mit primären Aminen ähnlich reagiert wie Brenztraubensäure. Um einen eventuellen Einfluss der verwendeten Base auf die Abspaltung von Kohlendioxyd an einfacheren Verbindungen zu untersuchen, wurden zunächst auch die Reaktionsprodukte der Phenylglyoxylsäure decarboxyliert.

Die beiden α -Ketosauren wurden zunächst mit verschiedenen Aminen umgesetzt, um die Anile bzw. die Anilhydrate - oder im Falle der Phenylbrenztraubensäure die eventuellen Kondensationsprodukte - zu isolieren. In der folgenden Tabelle sind die Reaktionsprodukte der Phenylglyoxylsäure mit den einge-

setzten Basen zusammenstellt; die Komponenten wurden im Molverhältnis 1:1 zur Reaktion gebracht.

Base	Reaktionsprodukt	Mol-% CO ₂ bei der Decarboxylierung
1) p-Anisidin	Anilhydrat	99
2) 2.6-Dimethylanilin	Anilhydrat	-
3) p-Toluidin	Anilhydrat	-
4) m-Nitranilin	Anilhydrat	79
5) Cyclohexylamin	Salz des Anils	-
6) p-Aminophenol	Anil	85

Tabelle 1: Reaktionen der Phenylglyoxylsäure mit primären Aminen

In den Reaktionen 1 - 4 der Tabelle 1 wurden Verbindungen erhalten, deren Zusammensetzung entweder einem Anilhydrat oder einem Salz der Säure mit der eingesetzten Base entspricht; zwischen den beiden Möglichkeiten kann nicht entschieden werden. Im Fall des p-Anisidins ist es vielleicht wahrscheinlich, dass ein Anilhydrat gebildet wird: hier fällt das Reaktionsprodukt erst nach längerem Stehen der Komponenten in alkoholischer Lösung aus, ein Effekt, der jedoch auch auf einer Übersättigung der Lösung beruhen kann. Bei Umsetzung dieses Reaktionsproduktes mit Diazomethan bildete sich unter Wasserabspaltung das Anil des Phenylglyoxylsäure-methylesters. Cyclohexylamin reagiert, wie die Zusammensetzung zeigt, sowohl bei Umsetzung im Molverhältnis 1:1 als auch im Molverhältnis 2:1 zum Salz des Anils. p-Aminophenol bildet ebenfalls ein Anil, das benzologe Oxim.

In den Umsetzungen von Phenylbrenztraubensäure mit primären Aminen zeigte sich, dass nicht - wie bei der Brenztraubensäure - schon bei Zimmertemperatur Kohlendioxyd abgespalten wird. Vielmehr ergaben sich die in Tabelle 2, Seite 3, zusammengestellten, relativ stabilen Addukte, die erst beim Schmelzen decarboxylieren.

Bei der Phenylbrenztraubensäure liegen die Verhältnisse etwas anders als bei der Phenylglyoxylsäure: m-Nitranilin bildet mit Phenylbrenztraubensäure ein Anil; Cyclohexylamin ergibt bei der Umsetzung im Molverhältnis 1:1 eine Verbindung von der

Summenformel des Anilhydrats, bei der Umsetzung von einem Mol Säure mit zwei Mol Base das Salz des Anilhydrats.

Base	Reaktionsprodukt	Mol-% CO ₂ bei der Decarboxylierung
1) p-Anisidin	Anilhydrat	69, 70
2) 2.6-Dimethylanilin	nicht identifiz.	-
3) p-Toluidin	Anilhydrat	84
4) m-Nitranilin	Anil	95
5a) Cyclohexylamin	Anilhydrat	-
5b) Cyclohexylamin	Salz d. Anilhydr.	-
6) p-Aminophenol	Anil	89, 90

Tabelle 2: Reaktionen der Phenylbrenztraubensäure mit primären Aminen

Es war damit zu rechnen, dass die Phenylbrenztraubensäure in Gegenwart von Aminen - ähnlich wie die Brenztraubensäure - Aldolkondensationen eingeht; ein der Formel I analoges Kondensationsprodukt hätte überdies die gleiche prozentuale Zusammensetzung wie ein Anil. Um diese Frage zu entscheiden, wurden die erhaltenen Verbindungen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt. Aus dem Reaktionsprodukt von m-Nitranilin mit Phenylbrenztraubensäure wurde das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Säure erhalten. Die Reaktionsprodukte der Phenylbrenztraubensäure mit den übrigen Basen ergaben 2.4-Dinitrophenylhydrazone, die stark verunreinigt waren. Auf eine Reinigung wurde verzichtet, da es - durch die im Folgenden besprochenen Ergebnisse der Decarboxylierung - unwahrscheinlich wurde, dass die Umsetzung der Phenylbrenztraubensäure mit den verwendeten Aminen zu einer Aldolkondensation geführt hatte.

Es sei erwähnt, dass auch Phenylbrenztraubensäure selbst, nach eintägiger Aufbewahrung in trockenem Zustand, nur ein sehr unreines 2.4-Dinitrophenylhydrazon ergibt, dessen Schmelzpunkt bei der Umkristallisation immer weiter absinkt. Nur ganz frisch bereitete Phenylbrenztraubensäure ergibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, das sich beim Umkristallisieren nicht verändert. Bei der Decarboxylierung verhalten sich die Kondensationsprodukte der Phenylbrenztraubensäure ähnlich wie die der Phenylglyoxylsäure. Die untersuchten Verbindungen spalten beim Er-

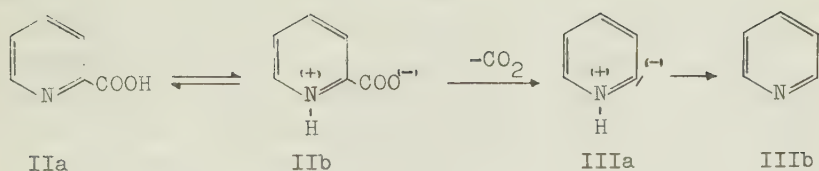
hitzen in Toluol pro Mol der α -Ketosäure 70-99 % Kohlendioxyd ab. Dagegen wird aus den Kondensationsprodukten I der Brenztraubensäure mit Basen pro Mol Brenztraubensäure stets weniger als 50 % Kohlendioxyd isoliert (1). Dieser Befund spricht gegen das Vorliegen von Kondensationsprodukten der Phenylbrenztraubensäure, die sich von der Formel I ableiten würden.

Die Decarboxylierung der aus Phenylglyoxylsäure und Basen erhaltenen Verbindungen führte - wie schon zum Teil in der Literatur (2) beschrieben - zu den Schiff'schen Basen des Benzaldehyds. Eine Abhängigkeit von der Art der Base liess sich unter den angewandten Bedingungen nicht feststellen.

Es gelang nicht, aus den Verbindungen der Phenylbrenztraubensäure durch Decarboxylierung definierte Produkte zu erhalten. Auch Aufarbeitung eines Reaktionsrückstandes über 2.4-Dinitrophenylhydrazon und anschliessende Säulenchromatographie führte zu keinem Erfolg. Als definiertes 2.4-Dinitrophenylhydrazon liess sich nur das des Benzaldehyds isolieren. Auch bei längerem Stehen von reiner Phenylbrenztraubensäure ist der Geruch dieses Aldehyds festzustellen. Über seine Bildungsweise sind nur Vermutungen möglich. Die übrigen bei der Chromatographie erhaltenen 2.4-Dinitrophenylhydrazon konnten nicht identifiziert werden. Die relativ geringe Menge, in der diese Derivate anfallen, lässt Kondensationsreaktionen zwischen den Decarboxylierungsprodukten vermuten. Als Primärprodukt der Decarboxylierung waren die Schiff'schen Basen des Phenylacetaldehyds zu erwarten. Offenbar liegt die in der Literatur (3) beschriebene Kondensationsneigung des Phenylacetaldehyds auch bei seinen Schiff'schen Basen vor.

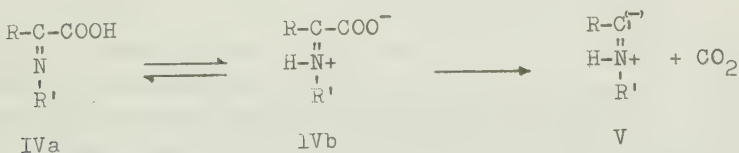
Die Decarboxylierung der Anile von α -Ketosäuren bzw. von ihren Anilhydraten dürfte dem Mechanismus folgen, den B. R. Brown (4) für die Decarboxylierung von Pyridincarbonsäure-(2) bzw. Chinolincarbonsäure-(2) diskutiert. Danach verläuft die Reaktion bei der Pyridincarbonsäure-(2) über einen zwitterionischen Zustand IIb (s.S. 5).

D. L. Hammick und Mitarbeiter (5) konnten bei der Untersuchung der Decarboxylierung der Chinolincarbonsäure-(2) und der Pyridincarbonsäure-(2) das intermediäre Auftreten des freien Carb-



anions IIIa bzw. eines entsprechenden Anions bei der Chinolincarbonsäure-(2) nachweisen: bei der Decarboxylierung der genannten Säuren in Lösungsmitteln mit einer reaktionsfähigen Carbonylgruppe, wie Benzaldehyd, Acetophenon oder Benzophenon erhielten sie die entsprechenden Chinolyl- bzw. Pyridylcarbinole oder gegebenenfalls deren Dehydrierungsprodukte. Durch kinetische Messungen haben die genannten Autoren gleichzeitig die Auffassung von H. Schenkel (6) bestätigt, der erstmalig versuchte, derartige Decarboxylierungen mit Hilfe eines elektrophilen Substitutionsmechanismus zu erklären. Auch J. H. Boyer und L. R. Morgan (7) müssen bei der Deutung der von ihnen untersuchten Decarboxylierung von verschiedenen substituierten Hydrazonen der Brenztraubensäure das Auftreten eines Carbanions annehmen, das dem Carbanion IIIa bei der Pyridincarbonsäure-(2) entspricht.

Hiernach wäre für die Decarboxylierung von Anilen der α -Ketosäuren - die sich aus den Anilhydraten bei den höheren Temperaturen leicht bilden können - anzunehmen, dass sie über ein Zwitterion IVb abläuft, das dann das Carbanion V gibt.

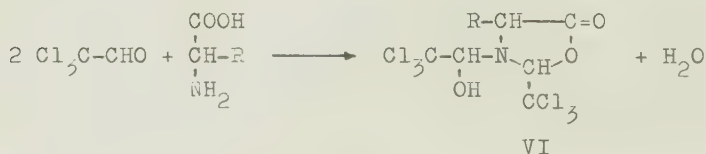


Es wurde daher ein den Hammick'schen Experimenten analoger Versuch durchgeführt: Um das Carbanion eventuell abzufangen, wurde die Decarboxylierung des Reaktionsproduktes aus Phenylglyoxylsäure und p-Anisidin in Benzaldehyd als Lösungsmittel vorgenommen. Für den Fall, dass das Carbanion V mit Benzaldehyd

reagierte, war ein Derivat des Benzoin zu erwarten. Um dieses zu identifizieren, wurde das Reaktionsprodukt nach Abziehen des Benzaldehyds ohne weitere Reinigung mit Salpetersäure auf dem Wasserbad erwärmt. Dadurch sollte etwa gebildetes Benzoin in Benzil übergeführt und gleichzeitig der noch anhaftende Benzaldehyd und etwaiges Benzal-p-anisidin oxydiert werden. In dem so erhaltenen Reaktionsprodukt war jedoch mit Carbonylreagentien kein Benzil nachzuweisen. Offenbar ist das Carbanion V sowenig beständig, dass die Reaktion mit Benzaldehyd nicht zum Zuge kommt, sondern dass in dem Masse, wie die CO_2 -Gruppe unter Zurücklassung des bindenden Elektronenpaares vom Molekülrest abgeht, das Proton der Imoniumgruppe die freierwerdende Stelle besetzt.

2. Umsetzung von Aminosäure-ester-hydrochloriden mit Carbonylverbindungen

Ausgangspunkt für den zweiten Teil dieser Arbeit waren Ergebnisse von R. Heiss(3). Er hatte bei der Umsetzung von wasserfreiem Chloral mit Aminosäuren Oxazolidon-derivate VI erhalten.



Kondensationen einer Aminosäure mit einem Aldehyd wurden z.B. von F. Weygand und Mitarbeitern (9) beschrieben. Beim Erhitzen von Glycin mit Benzaldehyd in Trifluoracethanhydrid erhielten sie neben anderen Produkten das 2-Phenyl-(N-trifluoracetyl)-oxazolidon. Auch F. Michael und Mitarbeiter (10) haben sich mit der Oxazolidonbildung beschäftigt; sie kondensierten am Stickstoff acylierte Aminosäuren mit Carbonylverbindungen. Als Aminoschutzgruppe verwendeten sie den Tosyl- oder den Carbo-benzoxystoff; die Aldehydkomponenten waren u.a. Formaldehyd, Acetaldehyd und Chloral. Das bei der Reaktion entstehende Was-

ser wurde entweder durch Acetanhydrid bzw. konzentrierte Schwefelsäure oder durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt.

Da Oxazolidon-derivate als Ausgangssubstanzen für Peptidsynthesen von Bedeutung sind, sollten einige Umsetzungen von Carbonylverbindungen bzw. ihren Derivaten mit Aminosäuren oder Aminosäure-estern untersucht werden. Die Ergebnisse machten es dann allerdings in einigen Fällen notwendig, auch andere Amine in die Untersuchungen einzubeziehen.

Zunächst wurde versucht, Benzaldehyd-dimethylacetal mit Glycin in Gegenwart einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfonsäure durch Kochen in Benzol zur Reaktion zu bringen. Der Versuch verlief negativ; die Aufarbeitung lieferte das eingesetzte Glycin zurück.

Anschliessend wurde die Umsetzung von Benzaldehyd mit Glycin-äthylester-hydrochlorid untersucht. Benzaldehyd reagiert mit primären Aminen bevorzugt zu Schiff'schen Basen. In der Hoffnung, diese Reaktion vermeiden zu können, wurde das Hydrochlorid des Aminosäure-esters eingesetzt.

In einem ersten Versuch wurde Benzaldehyd mit Glycinester-hydrochlorid im Molverhältnis 1:1 in Benzol unter Rückfluss gekocht, wobei sich bildender Alkohol oder freiwerdendes Wasser aus der Reaktionsmischung entfernt wurden. Bei der Aufarbeitung des Versuches wurde neben viel nicht umgesetztem Glycinester-hydrochlorid eine farblose Verbindung vom Schmp. 188-189° isoliert. Die Ausbeute an dieser Verbindung liess sich durch Verlängerung der Reaktionsdauer auf etwa zwanzig Stunden verbessern. In diesem Falle wurde als in Benzol unlöslicher Rückstand kein Glycinester-hydrochlorid, sondern Ammoniumchlorid gefunden.

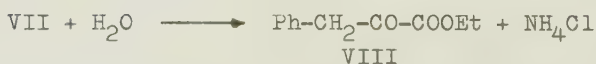
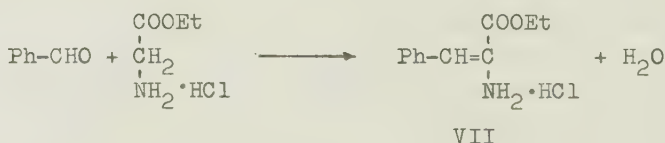
Die Verbindung von Schmp. 188-189° hat die Formel $C_{20}H_{19}NO_4$. Sie gibt eine moosgrüne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid. In 0.1 n Natronlauge ist sie in der Kälte löslich; die Rücktitration der alkalischen Lösung mit 0.1 n Salzsäure gibt das dem halben Molekulargewicht entsprechende Äquivalentgewicht von ungefähr 169. Im IR-Spektrum der Verbindung findet sich eine ziemlich verbreiterte OH-Bande bei 3175 cm^{-1} sowie zwei Banden im Gebiet der Carbonylabsorption bei 1757 cm^{-1} und 1684 cm^{-1} .

Bei der Umsetzung des Enols mit Diazomethan wurde eine Verbindung der Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ isoliert. Im IR-Spektrum dieses Methylierungsproduktes findet sich keine OH-Bande mehr; die beiden Carbonylfrequenzen sind etwas verschoben und liegen jetzt bei 1701 cm^{-1} und 1773 cm^{-1} .

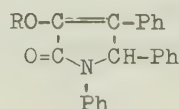
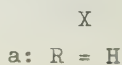
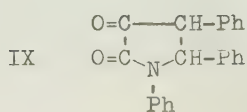
Weder das Enol noch sein Methylierungsprodukt geben mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin eine Reaktion.

Um zu prüfen, ob Benzaldehyd unter den erwähnten Bedingungen mit einer Ammoniumgruppe reagiert, wurde versucht, den Aldehyd mit Benzylamin-hydrochlorid durch Kochen in Benzol umzusetzen. Es war keine Reaktion zu beobachten.

Dieser Befund führte zu der Annahme, dass der Aldehyd mit der Methylen-Gruppe des Aminosäure-esters reagiert hatte. Diese Gruppe ist sowohl durch die Estergruppe als auch durch die Ammoniumgruppe aktiviert. Eine derartige Aktivierung von Methylen-Gruppen durch ein benachbartes quartäres Stickstoffatom ist besonders von F. Kröhnke und Mitarbeitern (11) untersucht und zu mannigfachen Synthesen verwendet worden. Ein Angriff des Benzaldehyds auf die Methylen-Gruppe des Glycinesters muss zunächst zu Aminozimtsäure-ester führen, der jedoch wahrscheinlich sofort in Phenylbrenztraubensäure-ester übergeht (VII und VIII).

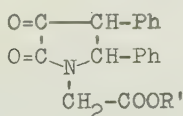


Untersuchungen über die Kondensation von Phenylbrenztraubensäure, Benzaldehyd und primärem Amin sind von W. Borsche (12) durchgeführt worden. Bei der Reaktion der Ketosäure mit Benzaldehyd und Anilin erhielt er 1.2.3-Triphenyl-4.5-dioxo-pyrrolidin IX.



Die Verbindung wurde nach den Angaben von Borsche hergestellt. Sie gibt, was nicht beschrieben ist, ebenfalls eine moosgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und lässt sich in den Enoläther Xb überführen; auch das Spektrum der von Borsche dargestellten Verbindung spricht dafür, dass sie vornehmlich in der Form Xa vorliegt. Mit Carbonylreagentien - 2.4-Dinitrophenylhydrazin oder Phenylhydrazin - reagiert das Pyrrolidin-derivat nicht, was für den Fall des Phenylhydrazins bereits von Borsche beschrieben wurde.

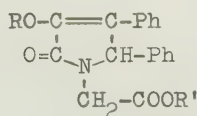
Daraufhin wurde versucht, die Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$, ausgehend von Phenylbrenztraubensäure, unter den gleichen Bedingungen zu synthetisieren, wie sie von W. Borsche für die Darstellung von IX bzw. Xa angegeben sind. Die Umsetzung von Glycin-äthylesterhydrochlorid mit Benzaldehyd und Phenylbrenztraubensäure in Alkohol im Molverhältnis 1:1:1 ergab neben sehr viel öligem Reaktionsprodukt die Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$, allerdings in sehr schlechter Ausbeute. Bringt man aber die drei Komponenten in äquimolaren Mengen in absolutem Benzol unter Entfernung des gebildeten Wassers zur Reaktion, so wird die gesuchte Verbindung in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Damit ist gezeigt, dass die Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ die Konstitution XIIa hat, sie liegt vermutlich aber vollständig als Enol XIIa vor.



XI

a: $R' = Et$

b: $R' = H$



XII

a: $R = H, R' = Et$

b: $R = CH_3, R' = Et$

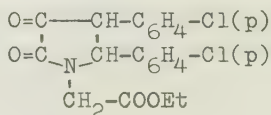
c: $R = R' = H$

Dem Methylierungsprodukt $C_{21}H_{21}NO_4$ kommt somit die Struktur XIIb zu.

Wie erwähnt, wurde das Säureäquivalent der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ zu 169 gefunden, was einem halben Molekulargewicht entspricht. Diese Feststellung liess vermuten, dass die Estergruppe beim Behandeln mit Alkali sehr leicht verseift wird. Tatsächlich

wurde bei der Aufarbeitung der alkalischen Lösung der Verbindung eine Säure der Zusammensetzung $C_{18}H_{15}NO_4$ isoliert. Diese gibt ebenfalls eine moosgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und muss die Konstitution XIb bzw. XIIc haben. Das Produkt der sauren Verseifung erwies sich als identisch mit dem der alkalischen Verseifung: ein Gemisch der beiden Verseifungsprodukte zeigte keine Depression des Zersetzungspunktes; die Spektren der beiden Verbindungen liessen sich zur Deckung bringen. Eine Ringöffnung an der Säureamidgruppe liess sich also bei der sauren Verseifung nicht nachweisen.

Auch die Umsetzung von p-Chlorbenzaldehyd mit Glycinesterhydrochlorid wurde unter den angegebenen Bedingungen ausgeführt. Dabei wurde eine Verbindung $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4$ erhalten. Nach ihren Eigenschaften und ihrem IR-Spektrum ist die Reaktion analog verlaufen wie beim Benzaldehyd und es hat sich die Verbindung XIII gebildet. Die Ausbeuten bei dieser Umsetzung sind geringer und das Reaktionsprodukt ist von verhältnismässig grossen Mengen öligler Verunreinigungen begleitet.



XIII

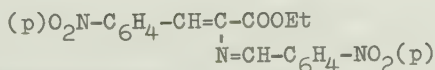
Versuche, die beschriebene Kondensationsreaktion auf aliphatische Aldehyde zu übertragen, schlugen fehl. In Reaktionen mit Paraldehyd oder Butyraldehyd wurden neben braunen oder roten Harzen nur nicht umgesetztes Glycinesterhydrochlorid zurückerhalten. Ebenso blieben Versuche, Glycinesterhydrochlorid mit verschiedenen Ketonen zu kondensieren, unter den angewandten Bedingungen erfolglos. Ansätze mit Benzophenon, Benzil, Benzoin, Diphenyltriketon oder Cyclohexanon lieferten nur die Ausgangssubstanzen zurück. Ausser einer hin und wider auftretenden geringen Harzbildung konnte keine Reaktion zwischen den Komponenten beobachtet werden.

In der Hoffnung, ein Zwischenprodukt bei der Kondensation von Benzaldehyd mit Aminosäure-esterhydrochlorid zu fassen, wurde

auch Sarkosinester-hydrochlorid unter den angegebenen Bedingungen mit diesem Aldehyd zur Reaktion gebracht. Da im Sarkosin der Stickstoff zwei Alkylreste trägt, ist in diesem Fall Ringschluss eines Zwischenproduktes der Kondensation zu einem Pyrrolidin-derivat nicht mehr möglich.

Der Versuch gab jedoch keinen Aufschluss über die Reaktion zwischen Benzaldehyd und Aminosäure-ester-hydrochlorid. Zu etwa 53 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Sarkosinester, wurde Dimethylamin als Tosylat erhalten. Daneben fiel eine ölige Substanz an, deren Analyse die Zusammensetzung $C_{29}H_{34}N_2O_3$ ergab. Dieses - allerdings nicht definierte - Produkt gibt mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in der Kälte pro Mol $C_{29}H_{34}N_2O_3$ zwei Mol Benzaldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon. Weitere Reaktionen wurden nicht ausgeführt.

Wohl aber lässt sich bei der Umsetzung von p-Nitrobenzaldehyd mit Glycinester-hydrochlorid eine kristalline Verbindung gewinnen, bei der die Reaktion offenbar auf der Stufe der Zimtsäure stehen geblieben ist. Bringt man die Komponenten unter den erwähnten Bedingungen - Entfernung des gebildeten Wassers und Alkohols aus der Reaktionsmischung - zur Umsetzung, so wird neben viel gelbrotem Harz in mässiger Ausbeute eine Substanz der Zusammensetzung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ erhalten. Sie hat das dieser Formel entsprechende Molekulargewicht und ist formal entstanden durch Kondensation von zwei Molekülen p-Nitrobenzaldehyd und einem Molekül Glycinester-hydrochlorid unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser und einem Molekül Chlorwasserstoff. Im Unterschied zu dem mit Benzaldehyd erhaltenen Reaktionsprodukt gibt die Verbindung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid und reagiert nicht mit Diazomethan. Sie enthält eine Äthoxylgruppe und weist im IR-Spektrum die für Ester-Carbonyl typische Bande auf. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin gibt die Verbindung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ ein Gemisch von 2.4-Dinitrophenylhydrazonen, das jedoch nicht aufgeteilt wurde. Auf Grund dieser Befunde ist anzunehmen, dass die Verbindung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ die Konstitution XIV hat.



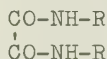
XIV

Es kann nicht sicher gesagt werden, warum hier die Aminogruppe zur Schiff'schen Base reagiert und warum die Reaktion auf der Stufe der Zimtsäure stehen bleibt.

3. Umsetzung von vic. Tricarbonylverbindungen mit primären und sekundären Aminen

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollte die Reaktion von Aminosäure-estern mit Carbonylgruppen untersucht werden, die - ähnlich wie die Carbonylgruppe des Chlorals - ein stabiles Hydrat bilden. Als Molekül mit einer ähnlich reaktiven Carbonyl-Funktion wurde der Oxomalonester gewählt.

Setzt man Oxomalonester mit Glycinester oder Alaninester ohne Lösungsmittel um, so werden in Ausbeuten von etwa 20 % als kristallisierte Reaktionsprodukte die am Stickstoff substituierten Oxamide XVa bzw. XVb gebildet.



XV

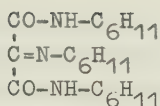
a: R = CH₂-COOEt

b: R = CH(CH₃)-COOEt

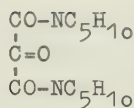
c: R = C₆H₁₁

Beim Versuch, eine Base ähnlicher Stärke - Cyclohexylamin - mit Oxomalonester umzusetzen, fiel das Oxamid XVc an, allerdings in einer Ausbeute, die zwischen 20 und 80 % schwankte. Daneben wurde bei dieser Reaktion eine Verbindung C₂₁H₃₅N₃O₂ erhalten. Diese fiel in so geringer Menge an, dass keine Molekulargewichtsbestimmung oder weitere Reaktionen mit ihr ausgeführt werden konnten. Das IR-Spektrum der Verbindung steht nicht im Widerspruch zu der Annahme, dass es sich um das Derivat des Imino-malonsäure-diamids XVI handelt. Diese Annahme wird durch die Befunde der Reaktion des Ketoesters mit Piperidin gestützt.

Als Piperidin mit Oxomalonester umgesetzt wurde, liess sich in einer Ausbeute von etwa 60 % eine Verbindung C₁₃H₂₀N₂O₃ isolieren. Sie hat die Zusammensetzung des Oxomalonsäure-dipiperidids XVII.



XVI



XVII

Für diese Konstitution XVII spricht auch das IR-Spektrum der Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin reagiert sie entsprechend der angenommenen Konstitution zu einem 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6$.

In diesem Zusammenhang wurde kurz untersucht, ob auch andere α -Ketosäure-ester bei der Umsetzung mit starken Basen zu einem Oxalsäure-derivat gespalten werden. Phenylbrenztraubensäure-ester ergab mit Cyclohexylamin in sehr geringer Ausbeute das (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid XVc.

Bei der Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-ester mit verschiedenen Basen konnte eine Spaltung zu Oxamiden nicht beobachtet werden. Die in guter Ausbeute erhaltenen Reaktionsprodukte sind in Tabelle 3 aufgeführt.

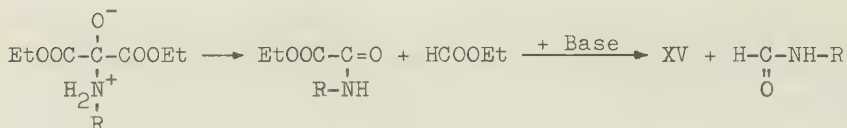
Base	Reaktionsprodukt und Summenformel	Ausbeute
Cyclohexylamin	Phenylglyoxylsäure-cyclohexylamid, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	95 %
Piperidin	Phenylglyoxylsäure-piperidid, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	97 %
p-Anisidin	Anil des Esters, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	89 %
p-Toluidin	Anil des Esters, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	87 %

Tabelle 3: Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-methylester mit verschiedenen Aminen.

Dagegen hatte bereits H. Pirzer (13) an einem aliphatischen α -Ketosäure-ester, dem α -Ketobuttersäure-ester, in einer - allerdings säurekatalysierten - Umsetzung mit p-Toluidin eine Spaltung zu Oxamid beobachtet. Er isolierte in minimaler Ausbeute (N,N'-di-p-tolyl)-Oxamid. Als jetzt α -Ketobuttersäure-ester mit Cyclohexylamin umgesetzt wurde, fiel in einer Ausbeute von etwa 5 % wiederum das (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid XVc an.

Um den Verlauf der Spaltung des Oxomalonesters zu Oxamiden zu klären, wurde kurz versucht, das zweite zu erwartende Spaltstück zu isolieren.

Eine direkte Spaltung des Oxomalonesters über das Zwitterion XVIII, die wahrscheinliche Zwischenstufe, zu Oxamid hat gewisse Ähnlichkeit mit dem Mechanismus der Decarboxylierung eines α -Ketosäure-anils (vgl. S. 5).



XVIII

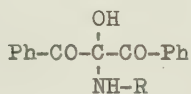
Bei Destillation des Reaktionsrückstandes vom (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid wurde jedoch keine Fraktion erhalten, die aus Formyl-cyclohexylamin oder Ameisensäure-ester bestand. Eine Erklärung für die Bildung von Oxamid bei der Umsetzung des Oxomalonesters mit den angewendeten Basen lässt sich also noch nicht geben.

In der Literatur fand sich kein Hinweis über eine Spaltung von Oxomalonester zu Oxamiden. R. S. Curtiss und Mitarbeiter (14) hatten die Umsetzung des genannten Esters mit verschiedenen, allerdings schwachen, Basen studiert: bei der Reaktion von Oxomalonester mit Anilin erhielten sie Dianilino-malonester; bei der Umsetzung mit o- und p-Toluidin sowie mit Harnstoff oder Äthylcarbamat fanden sie die entsprechend substituierten Amino-tartronsäure-ester. Obwohl die Autoren die Komponenten zum Teil auf dem siedenden Wasserbad miteinander umsetzten, scheinen sie die Bildung von Oxamiden nicht beobachtet zu haben, da hierüber in ihren Arbeiten keine Angaben zu finden sind.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen am Oxomalonester wurde auch das Verhalten von Diphenyltriketon gegen Amine geprüft. Die Umsetzung dieses Ketons mit p-Toluidin und m-Nitranilin in trockenem Äther führte zu schwach gelb gefärbten Verbindungen, deren Summenformeln einem Addukt aus Keton und Amin im Molverhältnis 1:1 entsprechen. Für diese Verbindungen ist anzunehmen, dass es sich um die Anilhydrate XIXa und XIXb handelt.

Dagegen reagiert p-Anisidin mit Diphenyltriketon zu einer Verbindung, die nach Umkristallisation aus absolutem Benzin die Zusammensetzung des Monoanils XX hat. Die Verbindung ist tief-

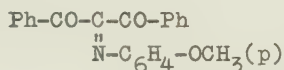
rot gefärbt und verwittert beim Stehen an der Luft zu einer orange gefärbten kristallinen Substanz. Es ist anzunehmen, dass der mesomere Effekt der p-Methoxygruppe für die Bildung der wasserfreien Verbindung XX verantwortlich ist.



XIX

a: R = C₆H₄-CH₃(p)

b: R = C₆H₄-NO₂(m)



XX

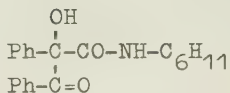
Bei den Verbindungen XIX und XX wurden Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast ausgeführt. Sie ergaben bei den Anilhydraten XIXa und XIXb Werte, die etwa 60 % des theoretischen Molekulargewichts entsprachen, was durch eine Wasserabspaltung bedingt sein dürfte. Das Anil XX ergab das berechnete Molekulargewicht.

Die Umsetzung von Diphenyltriketon mit stärkeren Basen führte zu Umlagerungs- und Spaltungsreaktionen; allerdings wurden in diesen Fällen die Komponenten ohne Lösungsmittel zur Reaktion gebracht.

Versetzt man Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:3, so setzt unter Rotfärbung heftige Reaktion ein. Aus der Mischung wurde in einer Ausbeute von ungefähr 35 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Keton, Cyclohexylammonium-benzoat isoliert. Als zweites Reaktionsprodukt fiel eine farblose Verbindung der Summenformel C₂₁H₂₃NO₃ in einer Ausbeute von etwa 20 % d. Th. an.

Die Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ hat das dieser Summenformel entsprechende Molekulargewicht und ist formal entstanden aus einem Molekül Diphenyltriketon und einem Molekül Cyclohexylamin. Sie enthält eine Carbonylgruppe, die durch Reaktion mit Hydroxylamin und mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin nachgewiesen wurde. Einen weiteren Anhaltspunkt für die Konstitution der Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ gab die Spaltung mit alkoholischer Kalilauge. Dabei wurden pro Mol der Substanz in recht guter Ausbeute je ein Mol Benzoesäure und ein Mol N-Cyclohexyl-mandelsäure-amid erhalten. Auf Grund dieser Befunde ist für die Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ die

Struktur XXI eines α -Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamids in Betracht zu ziehen.

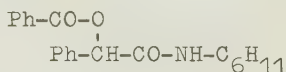


XXI

Allerdings gelang es nicht, die in Formel XXI vorhandene OH-Gruppe nachzuweisen; die Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ reagiert unter den angewendeten Bedingungen nicht mit Benzoylchlorid in Pyridin.

Gegenüber Säuren ist die Verbindung auffallend beständig; sie wird nach Kochen in Eisessig/konzentrierter Salzsäure unverändert zurückerhalten.

Im IR-Spektrum der Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ findet sich die Bande für die Amidcarbonylschwingung bei 1645 cm^{-1} ; als Schulter daran lässt sich ein Maximum bei 1666 cm^{-1} erkennen, das einer Arylketon-Gruppierung zuzuordnen ist. In einer breiten Bande bei 3333 cm^{-1} könnten die Schwingungsmaxima für die in Formel XXI geforderten NH- und die eventuell stark assoziierte OH-Gruppe zusammenfallen.



XXII

Zum Vergleich der IR-Spektren wurde O-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid XXII, ausgehend von Mandelsäure-ester, dargestellt. Im Spektrum dieser Verbindung findet sich die Amidcarbonyl-Bande fast an der gleichen Stelle wie in dem der Verbindung XXI bei 1650 cm^{-1} ; die NH-Bande ist schmal und hat ihr Maximum bei 3257 cm^{-1} . Erwartungsgemäss findet sich eine Bande für Ester-Carbonyl, diese liegt bei 1724 cm^{-1} .

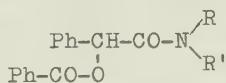
Versuche, die Konstitution XXI für die Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ durch eindeutige Synthese zu beweisen, sollen von anderer Seite unternommen werden.

Aus der Mutterlauge der Reaktion von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin wurden durch Umsetzung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin und anschliessende Chromatographie zwei 2.4-Dinitrophenylhydrazone isoliert. Die eine dieser beiden Verbindungen fiel in hellorange gefärbten Nadelchen vom Zers.P. 235° an. Die Elementaranalyse ergab für diese Verbindung die ungefähre Summenformel $C_{23}H_{32}N_4O_4$; zur Struktur dieser Verbindung kann nichts gesagt werden. Das zweite aus dem Chromatogramm isolierte 2.4-Dinitrophenylhydrazon war tiefrot und hatte einen Zers.P. von 295° ; es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um das Bis-2.4-dinitrophenylhydrazon des Phenylglyoxals handelt. Die gefundenen Analysenwerte lagen allerdings knapp ausserhalb der für $C_{20}H_{14}N_8O_8$ berechneten Prozentzahlen.

Mit Piperidin reagiert Diphenyltriketon, ähnlich wie mit Cyclohexylamin, unter starker Wärmeentwicklung und Rotfärbung der Mischung. Bei der Aufarbeitung des Versuches wurde jedoch kein Piperidinium-benzoat isoliert. Dagegen fiel in einer Ausbeute von fast 90 % d. Th. eine farblose Verbindung der Summenformel $C_{20}H_{21}NO_3$ an; diese ergab bei der Molekulargewichtsbestimmung nach Rast den der Formel entsprechenden Wert. Einen Anhaltspunkt für die Konstitution der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ ergab die Spaltung mit alkoholischer Kalilauge; dabei wurden pro Mol eingesetzter Substanz fast ein Mol Benzoesäure und 0.6 Mol Mandelsäure-piperidid isoliert. Diese Spaltprodukte entsprechen denen, die bei Umsetzung von XXI mit Alkali erhalten wurden. Das bei der Reaktion von Diphenyltriketon mit Piperidin erhaltene Umlagerungsprodukt hat aber nicht die Konstitution eines α -Benzoyl-mandelsäure-piperidids; es reagiert - im Unterschied zur Verbindung XXI - nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ finden sich die Banden für zwei Carbonylgruppen, von denen die eine bei 1647 cm^{-1} einer Amidcarbonyl-Funktion zuzuordnen ist. Die zweite bei 1724 cm^{-1} deutet eher auf das Vorliegen einer Estercarbonyl-Gruppe als auf ein Arylketon hin. Auf Grund dieser Befunde war anzunehmen, dass die Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ die Konstitution XXIIIa eines O-Benzoyl-mandelsäure-piperidids hat.

Durch Synthese liess sich die Konstitution XXIIIa für die Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ beweisen. Ausgehend von Mandelsäure-ester

wurde O-Benzoyl-mandelsäure-piperidid (XXIIIa) dargestellt. Diese Verbindung erwies sich als identisch mit der durch Umlagerung aus Diphenyltriketon erhaltenen.



XXIII

a: $\text{R} \text{---} \text{R}' = \text{C}_5\text{H}_{10}$ (Pentamethylen)

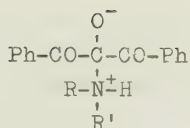
b: $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$

Um zu prüfen, ob andere sekundäre Basen mit Diphenyltriketon ähnlich reagieren wie Piperidin, wurde das Keton unter den gleichen Bedingungen mit Diäthylamin umgesetzt. Als Reaktionsprodukt liess sich in einer Ausbeute von etwa 30 % d.Th. eine Verbindung der Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ isolieren. Diese Zusammensetzung entspricht der der Verbindungen XXI und XXIIIa. Da die mit Diäthylamin erhaltene Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin keine Reaktion gibt, ist anzunehmen, dass sie die Struktur XXIIIb hat. Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich die Maxima der Ester- und Amidcarbonyl-Schwingungen fast an der gleichen Stelle wie in dem der Verbindung XXIIIa bei 1634 cm^{-1} bzw. bei 1718 cm^{-1} . Demnach hat sich das Diphenyltriketon in der Reaktion mit der sekundären Base Diäthylamin ebenso verhalten wie in der Umsetzung mit Piperidin.

- - -

Ein Versuch, den Ablauf der Reaktionen von Diphenyltriketon mit den verwendeten Basen zu deuten, muss erklären, warum schwache Basen keine Umlagerung des Ketons bewirken, und warum starke primäre Basen zu anderen Reaktionsprodukten führen, als starke sekundäre. Eine Möglichkeit, die Befunde zu interpretieren, sei hier zur Diskussion gestellt.

Auf jeden Fall werden Basen das Diphenyltriketon an der mittleren Carbonylgruppe angreifen, wobei das Zwitterion XXIV gebildet wird.



XXIV

- a: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3(\text{p}), \text{R}' = \text{H}$
- b: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2(\text{m}), \text{R}' = \text{H}$
- c: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3(\text{p}), \text{R}' = \text{H}$
- d: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{R}' = \text{H}$
- e: $\text{R} \text{---} \text{R}' = \text{C}_5\text{H}_{10}(\text{Pentamethylen})$
- f: $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$

Die Zwitterionen XXIVa, XXIVb und XXIVc aus den Reaktionen mit schwachen Basen werden sich zu den Anilhydraten isomerisieren (XIXa bzw. XIXb, vgl. S. 15); im Sonderfall der Reaktion mit p-Anisidin ist infolge Mesomeriestabilisierung die Bildung des Anils XX begünstigt.

Anilhydrate des Diphenyltriketons mit schwachen Basen wurden bereits von R. de Neufville und H. von Pechmann (15) bei der Umsetzung mit Anilin, und von C. Gastaldi und F. Cherchi (16) bei der Umsetzung mit o-Phenylendiamin isoliert.

Bei den Reaktionen zwischen starken Basen und Oxomalonester wurde als Zwischenstufe ein Zwitterion XVIII (vgl. S. 14) in Erwägung gezogen, das dem Zwitterion XXIVd entspricht. Man konnte daher damit rechnen, dass möglicherweise auch Diphenyltriketon mit starken Basen zu einem Phenylglyoxylsäure-amid und Benzaldehyd reagieren werde. Eine gewisse Parallele hierzu bieten auch Versuche von A. Lachmann (17), der bei der Umsetzung von Benzil mit Äthylat in Alkohol als Spaltprodukte Benzaldehyd und Benzoesäure-ester erhielt.

In keinem der hier durchgeführten Versuche wurden aber Phenylglyoxylsäure-amide isoliert; Benzaldehyd liess sich auch nicht durch Geruch feststellen. Dies schloss allerdings eine Spaltung in der angegebenen Weise noch nicht aus, da noch die Möglichkeit bestand, dass Benzaldehyd und Phenylglyoxylsäure-amid sich in Folgereaktionen zu den isolierten Reaktionsprodukten umsetzen würden. Die hohe Ausbeute an O-Benzoyl-mandelsäure-piperidid bei der Umsetzung zwischen Diphenyltriketon und Piperidin

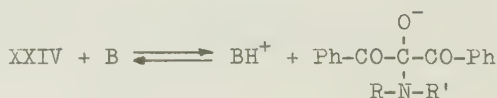
verlangt dann aber eine nahezu quantitative Reaktion der beiden hypothetischen Spaltstücke Benzaldehyd und Phenylglyoxylsäure-piperidid zu dem isolierten Mandelsäurederivat.

Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurden äquimolare Mengen von Benzaldehyd und Phenylglyoxylsäure-piperidid in Piperidin erhitzt. Der Versuch verlief - wie auch zu erwarten war - negativ; das eingesetzte Phenylglyoxylsäure-piperidid wurde unverändert zurückgewonnen. Eine Spaltung des Diphenyltriketons durch starke Basen in Benzaldehyd und Phenylglyoxylsäure-amid ist damit sehr unwahrscheinlich.

Dieser Befund legt die Annahme nahe, dass die bei den Umsetzungen des Diphenyltriketons mit starken Basen isolierten Mandelsäurederivate durch Umlagerungen entstanden sind.

Einen Anhaltspunkt für Überlegungen über den Reaktionsablauf gibt die Tatsache, dass die OH-Gruppen von Anilhydraten oftmals schwach sauren Charakter haben. Auch vom Hydrat des Diphenyltriketons ist bekannt, dass es schwach sauer reagiert: R. de Neufville und H. von Pechmann (15) fanden, dass sich diese Verbindung in Laugen löst.

Man kann sich vorstellen, dass das zunächst gebildete Zwitterion XXIV bzw. auch das isomere Anilhydrat in einem Säure-Base-Gleichgewicht an eine stärkere Base ein Proton abgeben kann und das Anion XXV bildet.



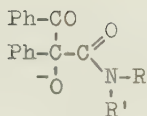
XXV

d: R = C₆H₁₁, R' = H

e: $\text{R} \quad \text{R}' = \text{C}_5\text{H}_{10}$ (Pentamethylen)

f: R = R' = C₂H₅

Zur Bildung der Umlagerungsprodukte aus Diphenyltriketon - des α-Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamids sowie des O-Benzoyl-mandelsäure-piperidids und des O-Benzoyl-mandelsäure-diäthylamids - kann man annehmen, dass zunächst in einer der Benzilsäureumlagerung ähnlichen Reaktion aus XXV ein neues Anion XXVI entsteht.



XXVI

d: R = C₆H₁₁, R' = H

e: $\text{R} \text{---} \text{R}' = \text{C}_5\text{H}_{10}$ (Pentamethylen)

f: R = R' = C₂H₅

In der Umsetzung mit Cyclohexylamin hat das entstehende Anion XXVI_d die Möglichkeit, sich durch eine Bindungstautomerie zu stabilisieren:



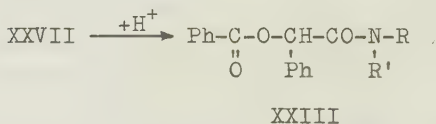
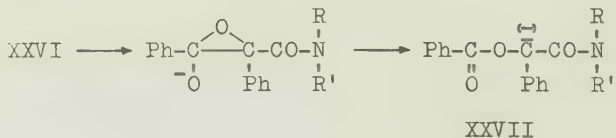
XXVI_d

Durch Aufnahme eines Protons geht das Anion XXVI_d in das isolierte α -Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid XXI über. Benzilsäureumlagerungen am Diphenyltriketon haben R. de Neufville und H. von Pechmann (15) sowie J. D. Roberts, D. R. Smith und C. C. Lee (18) beobachtet. Bei der Umsetzung mit Hydroxylionen wurden Benzoin, Kohlendioxyd, Benzoessäure und Mandelsäure isoliert. Die Reaktion mit Kupfer(II)-acetat führte zu Benzil, Kohlendioxyd und Kupfer(I)-oxyd. Durch Isotopenmarkierung konnten Roberts und Mitarbeiter ferner zeigen, dass das entstandene Kohlendioxyd aus der mittleren Carbonylgruppe des Ketons stammt.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit untersuchten B. Eistert und Mitarbeiter (19) das Verhalten von cyclischen vic. Polycarbonylverbindungen beim Erwärmen mit Wasser oder beim trockenen Erhitzen ihrer Hydrate. Die Autoren fanden, dass vic. Polycarbonylverbindungen unter den erwähnten Bedingungen eine Disproportionierung erleiden; als Reduktionsprodukte entstehen die entsprechenden aci-Reduktone. Als Oxydationsprodukte konnten Eistert und Mitarbeiter stets Kohlendioxyd, häufig auch Ringverengungsprodukte nachweisen. Die Autoren nehmen zur Er-

klärung der von ihnen isolierten Reaktionsprodukte ebenfalls einen der Benzilsäureumlagerung ähnlichen ersten Schritt bei ihren Umsetzungen an.

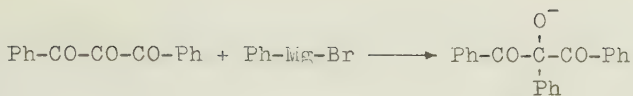
In den Reaktionen der sekundären Basen - Piperidin und Diäthylamin - mit Diphenyltriketon steht in den entsprechenden Anionen XXVIe und XXVI f kein Wasserstoff am Stickstoff zu einer Stabilisierung zur Verfügung. Hier könnte der anionische Sauerstoff durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff auf die Ketogruppe zu einer Spaltung des β -Ketosäure-amids Anlass geben. Eine derartige Umlagerung führt zu dem - nunmehr mesomeriestabilisierten - Anion XXVII: hier kann die negative Ladung des Carbeniat-Kohlenstoffes sowohl vom benachbarten Carbonsauerstoff als auch vom Phenylrest übernommen werden. Dieses Anion XXVII geht endlich durch Aufnahme eines Protons in das isolierte O-Benzoyl-mandelsäure-amid XXIII (vgl. S. 18) über.



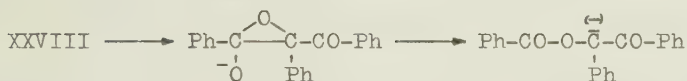
XXIIIa, XXVIIe: $\text{R} \text{ R}' = \text{C}_5\text{H}_{10}$ (Pentamethylen)

XXIIIb, XXVIIf: $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$

Eine gewisse Parallele zu der Bildung der O-Benzoyl-mandelsäure-amide ist zu sehen in einer von E. P. Kohler und J. L. E. Erickson (20) gefundenen Reaktion. Die Autoren isolierten bei Umsetzung von Diphenyltriketon mit Phenylmagnesiumbromid Benzophenon und Benzoin; bei vorsichtigem Arbeiten konnten sie O-Benzoyl-benzoin fassen. Man kann sich vorstellen, dass in dieser Reaktion die Lewis-Base C_6H_5^- eine ähnliche Reaktionsfolge bewirkt, wie sie für die Reaktionen mit Piperidin oder Diäthylamin in dieser Arbeit diskutiert wurde.



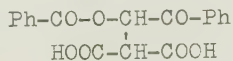
XXVIII



XXIX

Das als Zwischenstufe anzunehmende, mesomeriestabilisierte Carbanion XXIX kann ein Proton addieren und erklärt die Bildung von Benzoyl-benzoin, das bei vorsichtigem Arbeiten und rascher Aufarbeitung isoliert wurde. Weiteres Phenylmagnesiumbromid dagegen greift XXIX an der Ester-Carbonylgruppe an und ergibt schliesslich - wie auch von Kohler und Erickson beobachtet wurde - Benzophenon und Benzoin. Ob vor der Umlagerung XXVIII $\longrightarrow$ XXIX noch eine Art Benzilsäureumlagerung des Anions XXVIII erfolgt, kann in diesem Fall nicht festgestellt werden, da eine derartige Reaktion wiederum das Anion XXVIII ergeben würde.

Möglicherweise verläuft auch eine von D. B. Sharp und H. A. Hofmann (21) gefundene Reaktion von Diphenyltriketon mit Malonsäure - in Pyridin mit einer katalytischen Menge Piperidin - ähnlich, wie bei der Umsetzung von Diphenyltriketon mit Piperidin angenommen wurde. Sharp und Hofmann isolierten bei ihrem Versuch eine Verbindung, der sie auf Grund einiger Reaktionen und in Analogie zu der zitierten Arbeit von Kohler und Erickson die Struktur XXX zuweisen; allerdings führen sie für diese Konstitution keinen endgültigen Beweis an.

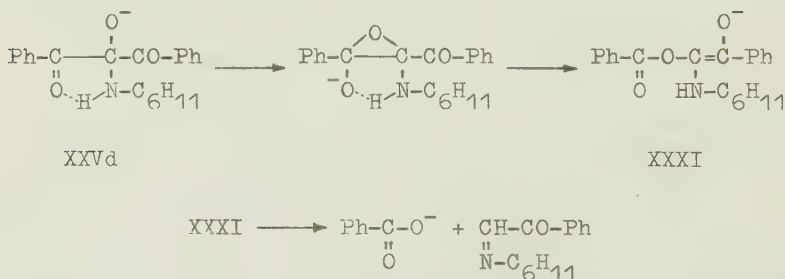


XXX

Bei der Umsetzung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin wurden - neben dem durch Umlagerung entstandenen α -Benzoyl-mandelsäure-cyclohexylamid XXI - noch Reaktionsprodukte gefunden, die durch Spaltung des Diphenyltriketons entstanden sind:

Cyclohexylammonium-benzoat und ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, das wahrscheinlich das Bis-2.4-dinitrophenylhydrazon des Phenylglyoxals ist. Das Auftreten von Phenylglyoxal steht in Übereinstimmung mit einem Ergebnis von R. C. Fuson, J. F. Matuszeski und A. R. Gray (22), die bei der Umsetzung von Dimesityltriketon mit Semicarbazid das Semicarbazon des Mesitylgyloxals erhielten.

Die Spaltung des Diphenyltriketons mit Cyclohexylamin zu Benzoat und einem Derivat des Phenylglyoxals kann man - ausgehend vom Anion XXVd - wieder mit einem intramolekularen nucleophilen Angriff des anionischen Sauerstoffs in XXVd auf eine der beiden benachbarten Ketogruppen erklären. Die dadurch eingeleitete "Säurespaltung" der β -Dicarbonylverbindung XXVd führt zu XXXI; XXXI spaltet ein Benzoat-Ion ab. Das zweite Bruchstück stabilisiert sich durch Wanderung des Protons vom Stickstoff zum benachbarten Kohlenstoffatom; es entsteht die Schiff'sche Base des Phenylglyoxals.



Bei Umsetzungen des Diphenyltriketons mit sekundären Aminen - Piperidin und Diäthylamin - wurde bisher eine Spaltung zu Phenylglyoxal und Benzoat nicht beobachtet. Man darf wohl annehmen, dass sie in der Reaktion der Tricarbonylverbindung mit Cyclohexylamin durch Ausbildung der in XXVd angenommenen Wasserstoff-Brücke erleichtert wird.

Die vorstehend diskutierten Reaktionen des Diphenyltriketons wurden bisher nur mit den angegebenen Basen durchgeführt. Es lässt sich daher noch nicht sagen, inwieweit die beobachteten Umsetzungen für stark basische primäre und sekundäre Amine charakteristisch sind. Auch muss geprüft werden, ob Umsetzungen mit

anderen Tricarbonylverbindungen und mit anderen Aminen Befunde ergeben, die den hier in Erwägung gezogenen Reaktionsweg bestätigen.

Experimenteller Teil

Allgemeines

Ausgangssubstanzen: Phenylglyoxylsäure wurde durch Oxydation von Acetophenon mit Kaliumpermanganat nach C. Glückmann (23) dargestellt. Bessere Ausbeuten und einen höheren Reinheitsgrad des Produktes ergibt die alkalische Verseifung von Phenylglyoxylsäure-methylester nach E. Baer und M. Kates (24). Phenylglyoxylsäure zerfließt an der Luft und wird durch Licht langsam zersetzt; die Säure ist daher gut verschlossen und im Dunkeln aufzuheben.

Die Bereitung der Phenylbrenztraubensäure erfolgte durch saure Hydrolyse von α -Acetaminozimtsäure nach R. M. Herbst und D. Shemin (25).

Benzaldehyd-dimethylacetal wurde erhalten durch Umsetzung von Benzaldehyd mit Methanol und Dimethylsulfit nach der Methode von W. Voss (26).

Aminosäure-ester-hydrochloride lassen sich darstellen nach T. Curtius und H. Lang (27) durch Umsetzung von Aminosäuren mit Alkohol und Chlorwasserstoff oder, was oft einfacher ist, nach der Methode von H. Brenner (28) durch Umsetzung der freien Aminosäure mit Alkohol und Thonylchlorid. Die Gewinnung der freien Aminosäure-ester erfolgte nach der Vorschrift von E. Fischer (29).

Oxomalonester wurde auf zwei verschiedenen Wegen bereitet: entweder durch Behandeln von Mesoxalester mit Phosphorpentoxyd nach R. S. Curtiss und F. G. C. Spencer (14) oder nach A. W. Dox (30) durch Einwirkung von nitrosen Gasen auf Malonester.

α -Ketobuttersäure-ester wird erhalten durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf eine alkoholische Lösung von Propionylcyanid; die Darstellung dieser Verbindung erfolgte im Wesentlichen in Analogie zu einer Vorschrift von A. Dornow und H. Grabhöfer (31) zur Synthese von p-Nitrobenzoylcyanid.

Phenylglyoxylsäure-methylester lässt sich leicht darstellen durch Oxydation des Mandelsäure-methylesters mit Blei-tetra-

acetat nach der Vorschrift von E. Baer und M. Kates (24).

Die Synthese des Diphenyltriketons erfolgte nach L. A. Bigelow und R. S. Hanslick (32) aus Dibenzoylmethan.

Die Anwendung des 2.4-Dinitrophenylhydrazins erfolgte in alkoholischer, schwefelsaurer Lösung nach R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin (33).

Schmelz- und Siedepunkte: Die Roh-Schmelzpunkte wurden in Schmelzpunktskapillaren, die Schmelzpunkte der analysenreinen Substanzen unter dem Schmelzpunktmikroskop nach Kofler bestimmt. Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

IR-Spektren: Die IR-Spektren sind, soweit nicht anders vermerkt, Festkörper-Spektren im KBr-Pressling.

1. Umsetzung von α -Ketosauren mit primären Aminen

Die Darstellung der hier beschriebenen Verbindungen wird nicht mehr in allen Einzelheiten aufgeführt. Die Vorschriften hierzu finden sich in der vorhergehenden Diplomarbeit (34).

Die im ersten Teil dieser Arbeit beschriebenen Decarboxylierungen wurden in einem Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler durchgeführt. Die jeweils eingesetzte Substanzmenge wurde in 50 ccm trockenem Toluol unter Rückfluss gekocht. Während der Decarboxylierung wurde trockener und kohlendioxidfreier Stickstoff durch die Apparatur geleitet, der nach dem Verlassen des Kolbens durch konzentrierte Schwefelsäure und endlich vor dem Entweichen ins Freie durch ein mit Natronasbest gefülltes Absorptionsröhrchen geführt wurde.

1.1 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Anisidin

a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$:

Umsetzung der Phenylglyoxylsäure mit p-Anisidin im Molverhältnis 1:1 gibt das Reaktionsprodukt in einer Roh-Ausbeute von 70-80 % d. Th. Nach mehrmaligem Umfällen aus Tetrahydrofuran/Petroläther (40-80°) fein verfilzte, gelbliche Nadeln, Zers.P. unscharf 120-121° unter Tiefgelbfärbung und Gasentwicklung.

Analyse: 4.364 mg Subst.; 10.54 mg CO_2 , 2.16 mg H_2O ;

5.759 mg Subst.; 0.281 ccm N_2 (22/724).

$C_{15}H_{15}NO_4$ (273.3): ber. C 65.93, H 5.53, N 5.13,

gef. C 65.91, H 5.54, N 5.38.

Die Verbindung gibt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-2,4-dinitrophenylhydrazon 195-196° unter Zersetzung in Übereinstimmung mit dem von B. B. Corson und Mitarbeitern angegebenen Wert (35).

b) Veresterung der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$:

Eine Probe der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_4$ wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, bis die resultierende Lösung gelb gefärbt war und weitere Zugabe von Diazomethan keine Gasentwicklung mehr verursachte. Nach dreistündigem Stehen der Mischung im Eisschrank wurde der Äther bei Zimmertemperatur im Vakuum abgezogen. Der tiefgrüne, schmierige Rückstand wurde in

wenig siedendem Methanol gelöst, und die heisse, filtrierte Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen kristallisierten grüngelbe, verfilzte Nadeln aus, Schmp. 90° , Ausbeute 93 % d. Th.

Analyse: 2.498 mg Subst.; 6.573 mg CO_2 , 1.256 mg H_2O ;
3.456 mg Subst.; 0.154 ccm N_2 (25.4/760).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (269.3): ber. C 71.35, H 5.61, N 5.21,
gef. C 71.81, H 5.63, N 5.10.

Die Verbindung gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-methylester-2.4-dinitrophenylhydrazon 167° .

c) Decarboxylierung der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:

c/1) In Toluol: 1392.70 mg (5.1 mMol) der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ wurden in der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur decarboxyliert. Nach 6 Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd freigesetzt, nach 8 Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant. Es waren dann 221.70 mg CO_2 gebunden worden, das sind 5.04 mMol oder 98.9 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Anilhydrazat.

Nach Abziehen des Lösungsmittels von der Mutterlauge unter vermindertem Druck hinterblieben 1000 mg einer bräunlich gefärbten festen Substanz, Roh-Schmp. $65-70^{\circ}$, Rohausbeute 94 % d. Th. Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser glimmerartige, fast farblose Schuppen, Schmp. $69-70^{\circ}$.

Analyse: 5.558 mg Subst.; 16.187 mg CO_2 , 3.180 mg H_2O ;
4.587 mg Subst.; 0.280 ccm N_2 (25/717).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.3): ber. C 79.60, H 6.20, N 6.63,
gef. C 79.48, H 6.40, N 6.60.

Ein Misch-Schmp. mit Benzal-p-anisidin ergab keine Depression.

c/2) In Benzaldehyd: In einem Zweihalskolben wurden 1237.10 mg (4.5 mMol) der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ in 53.06 g (0.5 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd unter Rückfluss gekocht. Während der Reaktion wurde trockener und kohlendioxydfreier Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Nach fünfstündigem Sieden wurde der Aldehyd unter vermindertem Druck soweit wie möglich aus der Mischung abgezogen; 52.68 g Benzaldehyd wurden zurückgewonnen. Um etwa gebildetes Benzoin in Benzil überzuführen und um gleich-

zeitig noch anhaftenden Benzaldehyd und p-Anisidin zu oxydieren, wurde der Destillationsrückstand mit der fünffachen Gewichtsmenge konzentrierter Salpetersäure drei Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde, zuletzt mit Bicarbonat, neutralisiert und die wässrige Lösung mit insgesamt 100 ccm Äther in fünf Portionen ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Ätherextraktes mit Natriumsulfat und Abziehen des Äthers hinterblieb ein rötlich gefärbter Rückstand, der sich in starken Laugen mit tiefroter Farbe löste. Mit Carbylreagentien gab dieser Rückstand keine Reaktion. Da er also offenbar kein Benzil enthielt, wurde er nicht weiter untersucht.

1.2 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Aminophenol

a) Darstellung der Verbindung $C_{14}H_{11}NO_3$:

Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Aminophenol im Molverhältnis 1:1 ergibt das Anil in einer Ausbeute von 60 % d. Th. Die Substanz ist in keinem der gebräuchlichen organischen Lösungsmittel merklich löslich, zur Reinigung kann sie vorsichtig mit absolutem Äther, Methanol und wieder mit absolutem Äther ausgekocht werden. Hellsepia gefärbtes Kristallpulver, Zers.P. $95-96^{\circ}$ unter Gasentwicklung.

Analyse: 3.304 mg Subst.; 8.419 mg CO_2 , 1.391 mg H_2O ;

3.279 mg Subst.; 0.171 ccm N_2 (24.7/744).

$C_{14}H_{11}NO_3$ (241.2): ber. C 69.70, H 4.59, N 5.81,

gef. C 69.54, H 4.71, N 5.85.

Die Substanz gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, das aber stark durch braune Schmierer verunreinigt anfällt und nicht zu reinigen ist.

b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{14}H_{11}NO_3$:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 1425.00 mg (5.9 mmol) der Verbindung $C_{14}H_{11}NO_3$ decarboxyliert. Nach 20 Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd frei geworden; nach 30 Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant.

Es wurden 225.2 mg CO_2 (5.1 mmol, 84.7 %) ausgewogen.

Nach Abziehen des Lösungsmittels von der Mutterlauge hinterblieben 1130 mg einer braunen, harzigen Masse, die noch stark nach Toluol roch.

Mehrfach aus Alkohol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkri-

stallisiert, farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzal-p-aminophenol 185°.

1.3 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit m-Nitranilin

a) Darstellung der Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$:

Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit m-Nitranilin im Molverhältnis 1:1 ergibt die Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$ in einer Ausbeute von 68 % d. Th. Aus Tetrahydrofuran/Petroläther (40-80°) umgefällt, leicht gelb-rotstichiges, sandiges Kristallpulver, Zers.P. 92-93° unter Gasentwicklung.

Analyse: 4.507 mg Subst.; 9.73 mg CO_2 , 1.80 mg H_2O ;

4.123 mg Subst.; 0.369 ccm N_2 (27/742).

$C_{14}H_{12}N_2O_5$ (288.3): ber. C 58.33, H 4.20, N 9.72,
gef. C 58.91, H 4.47, N 9.94.

Die Verbindung gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-2.4-dinitrophenylhydrazon 195-196° unter Zersetzung.

b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 484.25 mg (1.7 mmol) der Verbindung $C_{14}H_{12}N_2O_5$ decarboxyliert. Nach 12 Stunden hatten sich 58.60 mg (1.3 mmol, 79.1 % d. Th.) CO_2 gebildet. Nach Abziehen des Lösungsmittels aus der Mutterlauge hinterblieben 480 mg eines braunen, schmierigen Rückstandes. Mehrfach aus Alkohol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, 103 mg (27 % d. Th.) eines gelben, mikrokristallinen Pulvers, Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzal-m-nitranilin 69-70°.

1.4 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit p-Toluidin

Die Umsetzung von 1070 mg (10 mmol) p-Toluidin und 1500 mg (10 mmol) Phenylglyoxylsäure lieferte 2250 mg einer gelbbraun gefärbten, festen Substanz, die roh unscharf zwischen 130-135° schmolz, wobei sich ein Gas entwickelte. Die Substanz ist in keinem der gebräuchlichen organischen Lösungsmittel merklich löslich; nach Durchkneten mit Benzol und vorsichtigem mehrmaligen Auskochen mit Äther fällt ein hellgelb gefärbtes

Kristallpulver an, Zers.P. $133-135^{\circ}$ unter Gasentwicklung.

Analyse: 2.567 mg Subst.; 6.957 mg CO_2 , 1.279 mg H_2O ;

3.293 mg Subst.; 0.162 ccm N_2 (26.2/764).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (257.3): ber. C 70.02, H 5.88, N 5.45 (Anilhydrat),

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.3): ber. C 75.30, H 5.47, N 5.86 (Anil),

gef. C 73.96, H 5.58, N 5.64.

Die Analysenwerte stimmen mit keiner der in Frage kommenden Formeln überein. Die Substanz gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-2.4-dinitrophenylhydrazon $195-196^{\circ}$ unter Zersetzung.

1.5 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit 2.6-Dimethylanilin

Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit 2.6-Dimethylanilin im Molverhältnis 1:1 ergibt die Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ in einer Ausbeute von 65 % d. Th. Aus wenig heissem Petroläther ($40-80^{\circ}$) leicht bräunlich verfärbte, verfilzte Nadelchen, Zers.P. $78-79^{\circ}$ unter Gasentwicklung und Blaufärbung der Schmelze.

Analyse: 4.406 mg Subst.; 11.39 mg CO_2 , 2.47 mg H_2O ;

3.811 mg Subst.; 0.193 ccm N_2 (20/725).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271.3): ber. C 70.82, H 6.31, N 5.18,

gef. C 70.55, H 6.27, N 5.63.

1.6 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit Cyclohexylamin

Umsetzung von Phenylglyoxylsäure mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:1 bzw. 1:2 ergibt das Salz des Anils in einer Ausbeute von 85 bzw. 90 % d. Th., bez. auf eingesetztes Cyclohexylamin. Aus Alkohol/Essigester umgefällt, feine, farblose Nadelchen, Zers.P. 154° unter Gasentwicklung.

Auch nach wiederholter Destillation des eingesetzten Cyclohexylamins liess sich die Substanz nicht frei von Glührückstand erhalten. Die Analysenwerte wurden daher auf rückstandsfreie Einwaage umgerechnet.

Analyse:

2.780 mg Subst.; 7.354 mg CO_2 , 2.236 mg H_2O , 0.032 mg Rückst.;

3.338 mg Subst.; 0.242 ccm N_2 (24.748).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (330.5): ber. C 72.69, H 9.15, N 8.47,

gef. C 73.03, H 9.11, N 8.32.

1.7 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Anisidin

a) Darstellung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Anisidin im Molverhältnis 1:1 ergibt die Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$ in einer Ausbeute von 87 % d. Th. Aus Tetrahydrofuran/Petroläther (40-80°) umgefällt, hellsepia refärbte Warzen, Zers.P. 90-91° unter Gasentwicklung.

Analyse: 3.144 mg Subst.; 7.604 mg CO_2 , 1.699 mg H_2O ;

3.277 mg Subst.; 0.142 ccm N_2 (26.4/764).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287.3): ber. C 66.87, H 5.97, N 4.88,

gef. C 66.00, H 6.05, N 4.97.

Die Substanz gibt ein durch braune Schmierer verunreinigtes 2.4-Dinitrophenylhydrazon; Reinigung dieses Derivates durch Umkristallisation ist nicht möglich.

b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 420.75 mg (1.5 mmol) der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$ decarboxyliert. Nach 5 Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd abgespalten worden; nach 8 Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant. Es wurden 44.45 mg CO_2 (1.01 mmol, 69.0 % d. Th.) ausgewogen.

Von der Mutterlauge wurde das Toluol unter vermindertem Druck abgezogen; der schmierige, braune Rückstand wurde im Vakuum über feingeschnittenem Paraffin möglichst weitgehend von noch anhaftendem Toluol befreit. Der Rückstand war dann hellgelbgrün, hatte ölig-harzige Konsistenz und wog 396 mg. Alle Versuche, aus diesem Rückstand kristalline Anteile zu isolieren, verliefen erfolglos.

Ein weiterer Decarboxylierungsversuch in etwas grösserem Massstab ergab eine Kohlendioxyd-Ausbeute von 70.4 %, bezogen auf eingesetztes Anilhydrat. Auch hier gelang es nicht, aus dem Reaktionsrückstand kristallisierte Stoffe zu gewinnen.

Zur näheren Untersuchung der Reaktionsrückstände wurde wie folgt verfahren: 2976.00 mg (10.4 mmol) der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_4$ wurden decarboxyliert; Kohlendioxyd-Ausbeute 320.40 mg (7.3 mmol, 70.3 % d. Th.). Der von Toluol befreite Reaktionsrückstand, 2790 mg, wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2.00 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Es fiel sofort

ein dicker roter Niederschlag aus. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur, anschliessend noch 8 Stunden im Eisschrank belassen. Der abgesaugte und getrocknete Niederschlag wog dann 775.3 mg und schmolz im Intervall 95-110°.

Nach zweiwöchigem Stehen war aus der Mutterlauge ein weiterer Anteil an 2.4-Dinitrophenylhydrazonen gefallen, der, abgesaugt und getrocknet, 750.0 mg wog und zwischen 108-112° schmolz.

Die erste Fällung wurde in 15 ccm eines Gemisches aus einem Volumteil Benzol und neun Volumteilen Chloroform heiss gelöst. Beim Abkühlen fiel aus der Lösung ein orange gefärbter Niederschlag, 91.4 mg, Zers.P. 195°. Zweimal aus Alkohol/Wasser derbe Prismen, Schmp. 237° ohne Zersetzung.

Analyse: 2.778 mg Subst.; 5.556 mg CO₂, 0.901 mg H₂O;

2.714 mg Subst.; 0.467 ccm N₂ (25.1/762).

C₁₅H₁₀N₄O₄ (286.2): ber. C 54.54, H 3.53, N 19.58,

gef. C 54.58, H 3.63, N 19.75.

Ein Misch-Schmp. mit Benzaldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon ergab keine Depression.

Die Benzol-/Chloroformlösung wurde auf eine Aluminiumoxydsäule (1x65 cm, Aluminiumoxyd "Merck" nach Brockmann) gebracht und das Chromatogramm mit einem Gemisch von Petroläther (40-80°), dem 4 Vol.% Äther zugesetzt waren, entwickelt.

Es ergaben sich in der Säule eine obere, dunkelrote Zone, etwa 3 cm breit; ferner eine untere, orangefarbene Zone von etwa 1-2 cm Breite; ein dritter Anteil wurde mit gelber Farbe durch das Lösungsmittel sehr rasch aus dem Chromatogramm herausgewaschen. Es gelang auch nach längerer Laufzeit nicht, die beiden Zonen mit scharfen Rändern und ohne einen mehr oder weniger kontinuierlichen Farbübergang zu erhalten. Zur Identifizierung wurden daher nur die mittleren Drittel der beiden Zonen aufgearbeitet. Die aus den Adsorbaten erhaltenen alkoholischen Lösungen sowie die Petroläther-Lösung, die glatt durch die Säule durchgelaufen war, wurden vom Lösungsmittel befreit und die verschiedenen, so erhaltenen 2.4-Dinitrophenylhydrazone aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Nach vier- bis fünfmaligem Umkristallisieren änderten sich die Schmelzpunkte der einzelnen Substanzen nicht mehr, die so erhaltenen Produkte wurden zur Elementaranalyse gegeben.

Obere, dunkelrote Zone: sehr kleine, derbe Säulen, Schmp. 99-100°.

Analyse: 3.096 mg Subst.; 7.359 mg CO₂, 1.246 mg H₂O;

3.050 mg Subst.; 0.340 ccm N₂ (23.4/751).

C₂₄H₂₀N₄O₅ (444.4): ber. C 64.86, H 4.54, N 12.61,
gef. C 64.87, H 4.50, N 12.69.

Untere, orangefarbene Zone: mikrokristallines, rotes Pulver, Schmp. 95-96°.

Analyse: 2.613 mg Subst.; 6.493 mg CO₂, 1.286 mg H₂O;

2.911 mg Subst.; 0.307 ccm N₂ (25.4/754).

C₂₆H₂₄N₄O₄ (456.5): ber. C 68.40, H 5.30, N 12.27,
gef. C 67.81, H 5.51, N 11.97.

Petrolätherisches Eluat: orangerote Warzen, Schmp. 128-129°.

Analyse: 2.797 mg Subst.; 6.999 mg CO₂, 1.473 mg H₂O;

2.783 mg Subst.; 0.299 ccm N₂ (25.4/754).

C₂₆H₂₆N₄O₄ (458.5): ber. C 68.10, H 5.71, N 12.22,
gef. C 68.29, H 5.89, N 12.29.

Die Nachfällung aus der ursprünglichen Mutterlauge der 2.4-Dinitrophenylhydrazone wurde sechsmal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert; der Schmelzpunkt war dann konstant. Tiefrotes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 117-118°.

Analyse: 2.532 mg Subst.; 5.822 mg CO₂, 0.943 mg H₂O;

3.449 mg Subst.; 0.428 ccm N₂ (23.6/751).

C₂₁H₁₆N₄O₅ (404.4): ber. C 62.37, H 3.99, N 13.86,
gef. C 62.75, H 4.17, N 14.11.

Die vorstehend beschriebenen 2.4-Dinitrophenylhydrazone fielen infolge der umständlichen Reinigung in sehr geringen Mengen an; eine nähere Untersuchung der Derivate, besonders eine Wiederholung der Elementaranalyse, war daher nicht möglich. Es gelang nicht, den hier mitgeteilten Summenformeln, die alle auf N₄ berechnet wurden, sinnvolle Strukturen zuzuordnen.

1.8 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Aminophenol

a) Darstellung der Verbindung C₁₅H₁₃NO₃:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Aminophenol im Molverhältnis 1:1 ergibt das Anil in einer Rohausbeute von

99 % d. Th. Da die Substanz in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schlecht oder gar nicht löslich ist, muss sie durch vorsichtiges Auskochen mit Äther, Methanol, Essigester und wieder Äther gereinigt werden. Fast farbloses, kristallines Pulver mit leicht schmutzig-grünem Farbton, Zers.P. 164-165° unter Gasentwicklung und Verfärbung.

Analyse: 2.947 mg Subst.; 7.574 mg CO₂, 1.400 mg H₂O;

3.265 mg Subst.; 0.158 ccm N₂ (25.2/745).

C₁₅H₁₃NO₃ (255.3): ber. C 70.58, H 5.13, N 5.48,

gef. C 70.14, H 5.32, N 5.43.

Die Substanz gibt ein durch schwarz-braune Schmieren stark verunreinigtes 2.4-Dinitrophenylhydrazon; Reinigung dieses Derivats durch Umkristallisieren ist nicht möglich.

b) Decarboxylierung der Verbindung C₁₅H₁₃NO₃:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 1938.05 mg (7.6 mMol) der Verbindung C₁₅H₁₃NO₃ decarboxyliert. Nach 18 Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd freigesetzt worden; nach 23 Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant. Es wurden 296.50 mg CO₂ (6.6 mMol, 88.7 % d. Th.) ausgewogen.

Aus der Reaktionsmischung wurde nach Abziehen des Toluols ein schwarz-grüner, harziger Rückstand gewonnen, der 1396 mg wog. Aus ihm konnte durch wiederholtes Umkristallisieren aus Toluol unter Zusatz von Aktivkohle nur etwas p-Aminophenol zurückgewonnen werden; weitere kristalline Bestandteile liessen sich nicht isolieren.

Eine zweite Decarboxylierung ergab eine Kohlendioxyd-Ausbeute von 90.2 % d.Th. , ohne dass es auch hier möglich war, aus dem Rückstand andere kristallisierte Produkte als p-Aminophenol zu gewinnen.

1.9 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit m-Nitranilin

a) Darstellung der Verbindung C₁₅H₁₂N₂O₄:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit m-Nitranilin im Molverhältnis 1:1 ergibt das Anil in einer Rohausbeute von 99 % d. Th. Zweimal aus Alkohol/Wasser umgefällt, mikrokristallines

gelbes Pulver, Zers.P. 151° unter Gasentwicklung.

Analyse: 4.455 mg Subst.; 10.34 mg CO_2 , 1.72 mg H_2O ;

4.750 mg Subst.; 0.440 ccm N_2 (27/696).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (284.3): ber. C 63.37, H 4.25, N 9.85,

gef. C 63.34, H 4.32, N 9.70.

Die Substanz gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon; nach Waschen mit viel kaltem Wasser und Trocknen auf Ton Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylbrenztraubensäure-2.4-dinitrophenylhydrazon 183° unter Zersetzung.

b) Decarboxylierung der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 932.64 mg (3.3 mmol) der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ decarboxyliert. Nach fünf Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd freigesetzt worden; nach sieben Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant. Es wurden 113.88 mg CO_2 (3.1 mmol, 94.8 % d. Th.) ausgewogen.

Nach Abziehen des Toluols aus der Reaktionsmischung hinterblieben 850 mg einer zähen, rotbraunen Schmiere, die nicht zur Kristallisation zu bringen war.

1.10 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Toluidin

a) Darstellung der Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit p-Toluidin im Molverhältnis 1:1 ergibt die Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ in einer Rohausbeute von 73.5 % d. Th. Die Substanz ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wenig oder gar nicht löslich; zur Reinigung kann sie mit Benzol durchgeknetet und mit absolutem Äther vorsichtig ausgekocht werden. Mikrokristallines, gelbes Pulver, Zers.P. $101-102^{\circ}$ unter Gasentwicklung.

Analyse: 2.672 mg Subst.; 6.974 mg CO_2 , 1.479 mg H_2O ;

2.823 mg Subst.; 0.124 ccm N_2 (26.2/764).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271.3): ber. C 70.82, H 6.32, N 5.16,

gef. C 71.05, H 6.19, N 5.04.

Die Substanz gibt ein stark verunreinigtes 2.4-Dinitrophenylhydrazon; Reinigung dieses Derivats durch Umkristallisieren ist nicht möglich.

b) Decarboxylierung der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_3$:

In der auf Seite 28 beschriebenen Apparatur wurden 1167.30 mg (4.3 mmol) der Verbindung $C_{16}H_{17}NO_3$ decarboxyliert. Nach 10 Stunden war die Hauptmenge Kohlendioxyd freigesetzt worden, nach 13 Stunden blieb das Gewicht des Absorptionsröhrchens konstant. Es wurden 158.51 mg CO_2 (3.6 mmol, 83.7 % d. Th.) ausgewogen.

Nach Abziehen des Toluols von der Mutterlauge hinterblieben 1030 mg eines gelben, schmierigen Rückstandes, der nicht zur Kristallisation zu bringen war.

1.11 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure
mit 2.6-Dimethylanilin

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit 2.6-Dimethylanilin in Alkohol im Molverhältnis 1:1 ergibt eine gelbe, ölig-zähe Masse, die nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Beim Zusammengeben einer Lösung von 600 mg (5 mmol) 2.6-Dimethylanilin in 10 ccm Petroläther (40-80°) und einer Suspension von 820 mg (5 mmol) Phenylbrenztraubensäure in 25 ccm Petroläther (40-80°) lassen sich als Reaktionsprodukt 1480 mg (petrolätherfeucht) farblose kleine Prismen isolieren. Im Schmelzpunktsröhrchen beginnt das Produkt ab 45° zu sintern und ist bei 60° unter Gelbfärbung vollständig geschmolzen. Beim Abpressen auf Ton oder beim Trocknen im Exsiccator verschmieren die Kristalle zu einer gelbgrünen, öligen Substanz, die nicht mehr zur Kristallisation zu bringen ist.

1.12 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure
mit Cyclohexylamin

a) Darstellung der Verbindung $C_{15}H_{21}NO_3$:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:1 ergibt die Substanz $C_{15}H_{21}NO_3$ in einer Ausbeute von 85 % d. Th. Zweimal aus Alkohol/Petroläther (40-80°) umgefällt, mikrokristallines, farbloses Pulver, Zers.P. 108-109° unter Gasentwicklung.

Auch nach wiederholter Destillation des eingesetzten Cyclohexylamins liess sich die Substanz nicht frei von Glührückstand er-

halten. Die Analysenwerte wurden daher auf rückstandsfreie Einwaage umgerechnet.

Analyse:

4.251 mg Subst.; 10.41 mg CO_2 , 3.10 mg H_2O , 0.064 mg Rückst.;

3.044 mg Subst.; 0.161 ccm N_2 (26/697).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263.3): ber. C 68.41, H 8.04, N 5.32,

gef. C 67.85, H 8.29, N 5.58.

b) Darstellung der Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$:

Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:2 ergibt die Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ in einer Ausbeute von 92 % d. Th. Aus Alkohol/Äther farblose Nadeln, die sich ab 75° zu zersetzen beginnen und unter Gasen und Verfärbung bei $98-100^\circ$ geschmolzen sind.

Analyse:

4.318 mg Subst.; 10.65 mg CO_2 , 3.46 mg H_2O , 0.148 mg Rückst.;

4.207 mg Subst.; 10.37 mg CO_2 , 3.31 mg H_2O , 0.138 mg Rückst.;

4.288 mg Subst.; 0.288 ccm N_2 (22/724).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ (362.5): ber. C 69.58, H 9.45, N 7.73,

gef. C 69.70, H 9.29, N 7.67,

gef. C 69.54, H 9.10.

Auch hier wurden die Analysenwerte wieder auf rückstandsfreie Einwaage umgerechnet.

2. Umsetzung von Aminosäure-ester-hydrochloriden mit Carbonylverbindungen

In den im Folgenden beschriebenen Versuchen wurden die jeweils eingesetzten Ausgangssubstanzen durch Kochen in Benzol zur Reaktion gebracht. In diesen Fällen war ein mit Rückflusskühler versehener Wasserabscheider auf den Reaktionskolben aufgesetzt. Es war bei den beschriebenen Umsetzungen ausser mit dem Entstehen von Wasser auch mit einer Abspaltung von Alkohol zu rechnen; um diesen aus der Mischung zu entfernen, war in den Wasserabscheider ein oben und unten mit Glaswolle lose verschlossenes Röhrchen mit Calciumchlorid eingesetzt. Wo in den folgenden Versuchsbeschreibungen "Kochen unter dem Wasserabscheider" angeführt wird, ist darunter die vorstehend erläuterte Anordnung zu verstehen.

2.1 Versuch, Benzaldehyd-dimethylacetal mit Glycin umzusetzen

7.61 g (0.05 Mol) Benzaldehyd-dimethylacetal und 3.75 g (0.05 Mol) Glycin wurden nach Zugabe von 0.1 g p-Toluolsulfonsäure in 150 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider gekocht. Nach 15 Stunden wurde heiss vom Ungelösten abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Der Rückstand wog lufttrocken 3.76 g und wurde durch Schmp. und Misch-Schmp. sowie durch Benzoylierung zu Hippursäure als Glycin identifiziert.

2.2 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid mit Benzaldehyd

a) Darstellung des Dioxo-pyrrolidin-derivats $C_{20}H_{19}NO_4$ (XIIa):
10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 13.9 g (0.1 Mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden in 100 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider gekocht.

Die Farbe der Mischung veränderte sich im Verlauf der Reaktion von farblos über gelb bis schliesslich tief weinrot. Nach 20 Stunden wurde noch heiss vom Ungelösten abgesaugt und mit etwas absolutem Benzol nachgewaschen. Das Ungelöste wog lufttrocken 1.9 g und bestand aus reinem Ammoniumchlorid (0.35 Mol, 70 % d. Th., bezogen auf die eingesetzten Ausgangssubstanzen).

Aus der mit dem Waschbenzol vereinigten Reaktionsmutterlauge fielen über Nacht farblose Nadeln, die zu federartigen Büscheln verfilzt waren. Abgesaugt und mit wenig Alkohol vorsichtig gewaschen wog die Substanz lufttrocken 10.5 g (62 % d. Th.), Roh-Schmp. 185° unter Rotfärbung und Zersetzung.

Aus Alkohol farblose, verfilzte Nadeln, Zers.P. 188-189° unter Rotfärbung.

Analyse: 2.460 mg Subst.; 6.405 mg CO₂, 1.255 mg H₂O;

3.861 mg Subst.; 0.152 ccm N₂ (21.9/761);

3.627 mg Subst.; 3.20 ml 0.02 n Na₂S₂O₃;

2.549 mg Subst.; 6.655 mg CO₂, 1.320 mg H₂O;

2.485 mg Subst.; 0.095 ccm N₂ (23/719).

C₂₀H₁₉NO₄ (337.3): ber. C 71.21, H 5.68, N 4.15, OC₂H₅ 13.36,
gef. C 71.05, H 5.71, N 4.56, OC₂H₅ 13.25,
gef. C 71.25, H 5.80, N 4.17.

Molekulargewicht (Rast) gef. 325.

Äquivalentgewicht: Die Substanz wurde in 0.1 n NaOH kalt gelöst und nach 20 Minuten mit 0.1 n HCl zurücktitriert, Indikator Phenolphthalein.

130.65 mg Subst.; 7.70 ml 0.1 n NaOH,

120.75 mg Subst.; 7.15 ml 0.1 n NaOH.

Äquivalentgewicht ber. 168.7; gef. 169.7, 168.9.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren, Bicarbonat- und Sodalösung; in verdünnten Laugen löst sie sich langsam. In Benzol, Toluol und Alkohol ist sie kalt schwer, heiss leicht löslich; sie ist wenig löslich in Äther. Von Essigester, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff wird die Substanz leicht gelöst.

Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin reagiert die Verbindung C₂₀H₁₉NO₄ nicht; eine Lösung von Brom in Chloroform wird von ihr nicht entfärbt. Die wässrig-alkoholische Suspension der Verbindung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tief moosgrüne Farbreaktion.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich neben anderen Banden bei 3175 cm⁻¹ (sehr breit, enolische OH-Gruppe), 1757 cm⁻¹ (Ester-Carbonyl) und 1684 cm⁻¹ (Amid-Carbonyl).

b) Darstellung des Enoläthers $C_{21}H_{21}NO_4$ (XIIB):

1000 mg (etwa 3 mmol) der in Versuch 2.2-a dargestellten Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ wurden mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Aus der Suspension war nur schwache Gasentwicklung zu beobachten. Nach Zugabe von 1 ccm Essigester wurde die Reaktion sofort heftiger und nach wenigen Minuten war alles in Lösung gegangen. Das Lösungsmittel wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum abgezogen und der gelbgrüne, glasige Rückstand in möglichst wenig siedendem Methanol gelöst. Zu der heißen, filtrierten Lösung wurde bis zur beginnenden Trübung tropfenweise Wasser zugegeben und auskristallisieren gelassen. Ausbeute 1000 mg (etwa 2.8 mmol, 96 % d. Th.) farblose, rechteckige Plättchen, Schmp. 102° .

Analyse: 3.227 mg Subst.; 8.448 mg CO_2 , 1.736 mg H_2O ;
3.299 mg Subst.; 0.119 ccm N_2 (24.8/756);
2.935 mg Subst.; 4.97 ml 0.02 n $Na_2S_2O_3$.

$C_{21}H_{21}NO_4$ (351.4): ber. C 71.77, H 6.02, N 3.99, OCH_3 17.66,
gef. C 71.44, H 6.02, N 4.11, OCH_3 17.52.

Die Alkoxyl-Bestimmung wurde auf Methoxyl umgerechnet.

Molekulargewicht (Rast) gef. 342.

Die Verbindung reagiert nicht mit $FeCl_3$ und nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin.

Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{21}H_{21}NO_4$ findet sich keine OH-Bande; die Banden für die Ester- und Amid-Carbonylgruppen liegen bei 1773 cm^{-1} bzw. 1701 cm^{-1} .

c) Verseifung der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ zur Säure $C_{18}H_{15}NO_4$ (XIb):

c/1) Alkalische Verseifung: 675 mg (2 mmol) der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ und 600 mg (etwa 10 mmol) Kaliumhydroxyd wurden in einer Mischung von 10 ccm Alkohol und 5 ccm Wasser eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wurde nach dem Abkühlen mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei ein farbloser, kristalliner Niederschlag ausfiel; exsiccator-trocken 590 mg (1.9 mmol, 96 % d.Th.), Schmp. $231-234^\circ$ unter Zersetzung und Rotfärbung. Aus Alkohol/Wasser kleine, farblose Säulen, Zers.P. 236° unter Rotfärbung.

Die Substanz löst sich langsam in Bicarbonatlösung und gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tiefgrüne Farbe.

Analyse: 2.910 mg Subst.; 7.470 mg CO₂, 1.390 mg H₂O;
5.069 mg Subst.; 0.205 ccm N₂ (22/729);

3.258 mg Subst.; 8.345 mg CO₂, 1.460 mg H₂O;
2.823 mg Subst.; 0.122 ccm N₂ (25/723).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): ber. C 69.89, H 4.89, N 4.53,
gef. C 70.05, H 5.35, N 4.49,
gef. C 69.90, H 5.02, N 4.71.

Molekulargewicht (Rast) gef. 324.

c/2) Saure Verseifung: 3370 mg (10 mmol) der Verbindung C₂₀H₁₉NO₄ wurden in 40 ccm Eisessig nach Zugabe von 15 ccm konzentrierter Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Es trat zunächst klare Lösung ein; nach etwa einer halben Stunde trübte sich die Lösung und schied farblose Kristalle aus. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gründlich ausgewaschen. Ausbeute exsiccator trocken 2990 mg (9.7 mmol, 97 % d. Th.), Roh-Schmp. 230-233° unter Rotfärbung und Zersetzung. Aus Alkohol/Wasser kleine farblose Säulen, Zers.P. 236° unter Rotfärbung.

Analyse: 3.260 mg Subst.; 8.355 mg CO₂, 1.580 mg H₂O;
4.263 mg Subst.; 0.168 ccm N₂ (23/727).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3): ber. C 69.89, H 4.89, N 4.53,
gef. C 69.94, H 5.42, N 4.35.

Die Substanz löst sich langsam in Bicarbonatlösung; mit Eisen(III)-chlorid gibt sie eine tiefgrüne Farbe.

Ein Misch-Schmp. mit der in Versuch 2.2-c/1 dargestellten Verbindung ergab keine Depression des Zersetzungspunktes. Die IR-Spektren der beiden Substanzen liessen sich völlig zur Deckung bringen.

d) Versuch, Glycin-äthylester-hydrochlorid mit Benzaldehyd in Alkohol umzusetzen: 5.3 g (0.05 Mol) Benzaldehyd und 6.9 g (0.05 Mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden in 100 ccm absolutem Alkohol 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde der Alkohol, zum Schluss im Wasserstrahlvakuum, auf dem Wasserbad abgezogen. Die zurückbleibende rotbraune, zähe Masse wurde mit 100 ccm Essigester ausgekocht und der in diesem Lösungsmittel unlösliche Anteil isoliert, 7.0 g (lufttrock-

ken), Roh-Schmp. 139-140°. Einmal aus Alkohol/Essigester umgefällt, Schmp. und Misch-Schmp. mit Glycin-äthylester-hydrochlorid 144°.

e) Synthese der Verbindung $C_{20}H_{19}NO_4$ (XIa) aus Phenylbrenztraubensäure, Glycin-äthylester-hydrochlorid und Benzaldehyd:

e/1) In Benzol: 4.92 g Phenylbrenztraubensäure, 3.18 g Benzaldehyd und 4.17 g Glycin-äthylester-hydrochlorid (je 0.03 Mol) wurden in 100 ccm absolutem Benzol 10 Stunden unter dem Wasserabscheider gekocht. Während des Versuches trat glatte Lösung ein; die Lösung war zum Schluss rotorange gefärbt. Aus der heiss filtrierte Lösung fielen beim Abkühlen feine, federartig verfilzte Nadeln. Abgesaugt und mit wenig Alkohol vorsichtig gewaschen, wogen sie 10.0 g (Ausbeute praktisch quantitativ), Roh-Schmp. 173-176° unter Rotfärbung und Zersetzung. Aus Alkohol farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit d in Versuch 2.2-a erhaltenen Substanz 188-189° unter Rotfärbung und Zersetzung.

e/2) In absolutem Alkohol: 3.56 g Phenylbrenztraubensäure, 2.12 g Benzaldehyd und 2.78 g Glycin-äthylester-hydrochlorid (je 0.02 Mol) wurden in 100 ccm absolutem Alkohol zehn Stunden unter Rückfluss gekocht. Die dann orangerote Lösung wurde heiss filtriert und auf ein Volumen von etwa 50 ccm eingeengt. Beim Erkalten schied sich aus der Lösung ein farbloser Niederschlag ab; 800 mg (13% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit der in Versuch 2.2-a und 2.2-e/1 erhaltenen Substanz 188-189° unter Rotfärbung und Zersetzung.

2.3 Versuch, Benzylamin-hydrochlorid mit Benzaldehyd umzusetzen

a) In Benzol:

5.31 g (0.05 Mol) Benzaldehyd und 3.59 g (0.025 Mol) Benzylamin-hydrochlorid wurden in 50 ccm absolutem Benzol 10 Stunden unter dem Wasserabscheider gekocht.

Nach der angegebenen Zeit wurde vom Ungelösten abgesaugt und mit Äther gewaschen; es wurden 3.50 g Benzylamin-hydrochlorid zurückgewonnen, identifiziert durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt.

b) In Di-n-butyläther:

Der Versuch, Benzaldehyd mit Benzylamin-hydrochlorid umzusetzen, wurde mit den gleichen Mengen wie unter 2.3-a beschrieben wiederholt, mit der Abänderung, dass statt in Benzol in Di-n-butyläther gekocht wurde. Nach zehnstündigem Kochen wurde wie beschrieben aufgearbeitet. Auch hier wurde das eingesetzte Benzylamin-hydrochlorid unverändert zurückgewonnen.

2.4 Untersuchungen am Dioxo-pyrrolidin-derivat

$C_{22}H_{17}NO_2$ (IX)

a) Darstellung der Verbindung $C_{22}H_{17}NO_2$ (IX):

Nach den Angaben von W.Borsche (12) wurde durch halbstündiges Kochen von je 10 mmol Phenylbrenztraubensäure, Benzaldehyd und Anilin in 50 ccm absolutem Alkohol das 1.2.3-Triphenyl-4.5-dioxo-pyrrolidin $C_{22}H_{17}NO_2$ (IX) erhalten, Ausbeute 89 % d. Th. W. Borsche gibt für die Substanz Schmp. 250° unter Rotfärbung an; die hier erhaltene Verbindung begann sich bereits ab 200° rotzufärben; bei 250° war alles zu einer tiefroten Schmelz geworden. Da sich dieses, von den Angaben Borschés etwas abweichende, Verhalten auch nach mehrmaligem Umkristallisieren der Verbindung aus Eisessig oder Toluol nicht änderte, wurde die Substanz zur Analyse gegeben.

Analyse: 2.808 mg Subst.; 8.332 mg CO_2 ; 1.410 mg H_2O ;

3.827 mg Subst.; 0.170 ccm N_2 (26/708).

$C_{22}H_{17}NO_2$ (327.4): ber. C 80.71, H 5.23, N 4.28,

ref. C 80.97, H 5.62, N 4.72.

Die Verbindung gibt - was W. Borsche nicht beschreibt - eine moosgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion. In Übereinstimmung damit findet sich im IR-Spektrum der Verbindung eine starke, ziemlich breite OH-Bande bei 3195 cm^{-1} .

b) Darstellung des Enoläthers $C_{23}H_{19}NO_2$ (Xb):

Umsetzung der in Versuch 2.4-a dargestellten Verbindung $C_{22}H_{17}NO_2$ mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan ergibt das 1.2.3-Triphenyl-4-methoxy-5-oxo-pyrrolin (Δ^3) in einer Ausbeute von 92 % d. Th. Aus Methanol/Wasser rechteckige, farblose Plättchen, Schmp. 156° .

Analyse: 3.141 mg Subst.; 9.270 mg CO₂, 1.620 mg H₂O;

3.645 mg Subst.; 0.148 ccm N₂ (26/709).

C₂₃H₁₉NO₂ (341.4): ber. C 80.88, H 5.62, N 4.11,

gef. C 80.54, H 5.77, N 4.32.

Die Verbindung reagiert nicht mit Eisen(III)-chlorid; im IR-Spektrum der Verbindung findet sich keine OH-Bande.

2.5 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid mit p-Chlorbenzaldehyd

Darstellung des Dioxo-pyrrolidin-derivats C₂₀H₁₇Cl₂NO₄ (XIII):
14.05 g (0.1 Mol) p-Chlorbenzaldehyd und 13.9 g (0.1 Mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden in 100 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider gekocht.

Die Reaktionsmischung färbte sich im Verlauf des Versuches rotbraun. Die zunächst vorhandenen langen Nadeln des Glycinester-hydrochlorids verschwanden langsam und gleichzeitig trat ein sehr feinkristalliner, farbloser Niederschlag auf.

Nach 30 Stunden wurde heiss abgesaugt. Das Ungelöste wurde mit Äther gewaschen; es bestand aus reinem Ammoniumchlorid, 3.17 g (0.059 Mol, 59 % d. Th.).

Die rotbraune Reaktionsmutterlauge wurde, zuletzt unter vermindertem Druck, auf dem Wasserbad vom Lösungsmittel befreit. Es hinterblieben 10.3 g einer kristallinen Substanz, die sehr stark mit einem rotbraunen Öl verunreinigt war.

Eine kleine, auf Ton abgepresste Probe der Substanz begann sich in der Schmelzpunktskapillare bei 150° zu röten und schmolz unter Tieftrotfärbung und Zersetzung unscharf zwischen 191-196°.

Die Reinigung der Substanz gelang nur unter grossen Verlusten. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Alkohol/Wasser wurden an reiner Substanz 3.12 g (7.9 % d. Th.) in Form derber, farbloser Tafeln gewonnen, Zers.P. 203° unter Rotfärbung.

Analyse: 3.094 mg Subst.; 6.664 mg CO₂, 1.177 mg H₂O;

3.398 mg Subst.; 0.088 ccm N₂ (25/758);

3.309 mg Subst.; 1.619 ml 0.01 n AgCl;

3.261 mg Subst.; 2.39 ml 0.02 n Na₂S₂O₃.

$C_{20}H_{17}Cl_2NO_4$ (406.3):

ber. C 59.12, H 4.22, Cl 17.46, N 3.45, OC_2H_5 11.35,

gef. C 58.78, H 4.26, Cl 17.37, N 2.96, OC_2H_5 11.00.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung in wässrig-alkoholischer Suspension eine tiefgrüne Farbe.

Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{20}H_{17}Cl_2NO_4$ finden sich eine breite OH-Bande bei 3125 cm^{-1} sowie die starken Banden für die Ester- und Amid-Carbonylgruppen bei 1757 cm^{-1} und 1681 cm^{-1} .

Beim Eindunsten der Mutterlaugen von der Umkristallisation der Verbindung hinterblieb nur ein rotbraunes, zähes Öl, aus dem keine kristallinen Produkte mehr gewonnen werden konnten.

2.6 Versuche, Glycinester-hydrochlorid mit anderen Carbonylverbindungen umzusetzen

a) Kondensationsversuch mit Paraldehyd:

4.41 g Paraldehyd (0.033 Mol) und 13.9 g Glycin-äthylester-hydrochlorid (0.1 Mol) wurden in 100 ccm absolutem Benzol 35 Stunden unter dem Wasserabscheider gekocht; die Reaktionsmischung färbte sich dabei braun.

Die Aufarbeitung des Versuches ergab 14.7 g (lufttrocken) an mit wenig braunem Öl verunreinigten Kristallen; durch Umfällen aus Alkohol/Essigester lange, farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit Glycin-äthylester-hydrochlorid 144°

Aus der Mutterlauge konnte nach Abziehen des Benzols nur ein tiefbraunes Öl gewonnen werden, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

b) Kondensationsversuch mit Butyraldehyd:

7.21 g Butyraldehyd (0.1 Mol) und 13.9 g Glycin-äthylester-hydrochlorid (0.1 Mol) wurden in 100 ccm absolutem Benzol 20 Stunden unter dem Wasserabscheider gekocht; die Reaktionsmischung färbte sich dabei tief blutrot.

Die Aufarbeitung des Versuches ergab eine stark durch ein blutrotes Öl verunreinigte feste Substanz; nach Umfällen aus Alkohol/Essigester 10.9 g, lange, farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit Glycin-äthylester-hydrochlorid 144° .

Aus der benzolischen Mutterlauge wurde ein tief blutrotes Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

c) Kondensationsversuch mit Cyclohexanon:

9.81 g (0.1 Mol) Cyclohexanon und 13.9 g (0.1 Mol) Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden in 100 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider 30 Stunden lang gekocht; die Mischung nahm dabei eine hellbraune Farbe an.

Die Aufarbeitung des Versuches lieferte 13.1 g reines Glycin-äthylester-hydrochlorid zurück; die benzolische Mutterlauge wurde nicht näher untersucht.

d) Kondensationsversuch mit Benzophenon:

Der Versuch, je 0.1 Mol Benzophenon und Glycin-äthylester-hydrochlorid durch fünfzigstündiges Kochen in 100 ccm Benzol unter dem Wasserabscheider zur Umsetzung zu bringen, verlief negativ. Die Aufarbeitung des Ansatzes lieferte die eingesetzten Substanzen unverändert und in praktisch quantitativer Ausbeute zurück.

e) Kondensationsversuch mit Benzil:

Der Versuch, je 0.025 Mol Benzil und Glycin-äthylester-hydrochlorid durch fünfzehnstündiges Kochen in 50 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider zur Umsetzung zu bringen, verlief negativ. Die Aufarbeitung des Ansatzes lieferte Benzil und Glycin-äthylester-hydrochlorid in einer Ausbeute von 86 % bzw. 96 % der eingesetzten Menge zurück. *

f) Kondensationsprodukt mit Benzoin:

Der Versuch, je 0.05 Mol Benzoin und Glycin-äthylester-hydrochlorid durch fünfzehnstündiges Kochen in 100 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider zur Umsetzung zu bringen, verlief negativ. Die Aufarbeitung des Ansatzes lieferte Benzoin und Glycin-äthylester-hydrochlorid in einer Ausbeute von 82 % bzw. 94 % der eingesetzten Menge zurück.

g) Kondensationsversuch mit Diphenyltriketon:

Der Versuch, je 0.05 Mol Diphenyltriketon und Glycin-äthylester-hydrochlorid durch Kochen in 100 ccm absolutem Benzol unter dem Wasserabscheider zur Reaktion zu bringen, ergab nur unverändertes Diphenyltriketon und Glycin-äthylester-hydrochlorid in einer Ausbeute von 93 % bzw. 89 % der eingesetzten Menge.

2.7 Umsetzung von Glycinester-hydrochlorid
mit p-Nitrobenzaldehyd

Darstellung der Schiff'schen Base $C_{18}H_{15}N_3O_6$ (XIV):

1.22 g (9 mmol) p-Nitrobenzaldehyd und 0.63 g (4.5 mmol) Glycin-äthylester-hydrochlorid wurden in 50 ccm absolutem Benzol 16 Stunden unter dem Wasserabscheider gekocht.

Nach etwa 4 Stunden begann sich die Mischung tiefgelb zu färben. Nach Beendigung des Kochens wurde noch heiss vom Ungelösten abgesaugt; aus dem tiefrot gefärbten Filtrat fielen beim Abkühlen gelbe Nadeln aus, 140 mg (lufttrocken), Roh-Schmp. 218° .

Aus Alkohol gelbe Nadeln, Schmp. $219-220^{\circ}$.

Analyse: 3.778 mg Subst.; 8.110 mg CO_2 , 1.410 mg H_2O ;

4.150 mg Subst.; 0.438 ccm N_2 (23/702);

4.071 mg Subst.; 3.41 ccm 0.02 n $Na_2S_2O_3$.

$C_{18}H_{15}N_3O_6$ (369.3): ber. C 58.54, H 4.09, N 11.38, OC_2H_5 12.20
gef. C 58.58, H 4.18, N 11.24, OC_2H_5 12.58

Molekulargewicht (Rast) gef. 377.

Die Substanz gibt keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid; auch mit Diazomethan reagiert sie nicht. Sie gibt mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin ein Gemisch von 2.4-Dinitrophenylhydrazonen, dessen Auftrennung jedoch nicht versucht wurde. Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ findet sich keine NH- oder OH-Bande; im Bereich der Carbonylabsorption ist nur die Bande der Ester-carbonyl-Schwingung (1698 cm^{-1}) zu finden.

Von der benzolischen Mutterlauge wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen; der zurückbleibende braunrote, harzige Rückstand ergab beim Durchkneten mit wenig Alkohol einen weiteren Anteil der Substanz $C_{18}H_{15}N_3O_6$ (lufttrocken 36 mg). Der davon verbleibende Rückstand wog nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator 720 mg, hatte harzige Konsistenz und lieferte keine weiteren kristallinen Anteile mehr.

Der von der ursprünglichen Benzol-Lösung abgetrennte ungelöste Anteil wurde mit 6 ccm Alkohol in Lösung gebracht und in der Hitze mit 10 ccm Essigester versetzt. Aus der Lösung kristallisierten lange, seidige, farblose Nadeln aus, exsiccator-trocken 115 mg, Schmp. und misch-Schmp. mit Glycin-äthylester-hydrochlorid 144° .

Aus der Mutterlauge vom Glycinester-hydrochlorid wurden nach Abziehen der Lösungsmittel und Durchkneten des zurückbleibenden Harzes mit wenig Alkohol weitere 51 mg (exsiccator-trocken) der gelben Verbindung $C_{18}H_{15}N_3O_6$ erhalten. Die alkoholische Mutterlauge davon hinterliess nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid 239 mg eines gelbroten Harzes, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Bei dieser Reaktion wurden also 227 mg der Substanz $C_{18}H_{15}N_3O_6$ erhalten; das sind 17 % d. Th., bezogen auf umgesetztes Glycinester-hydrochlorid.

2.8 Umsetzung von Sarkosinester-hydrochlorid mit Benzaldehyd

13.9 g (0.1 Mol) Sarkosin-methylester-hydrochlorid und 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd wurden in 150 ccm absolutem Benzol 16 Stunden lang unter dem Wasserabscheider gekocht. Nach dreistündigem Kochen siedete die Mischung auf dem Wasserbad nicht mehr; es wurde daher im Ölbad bei einer Badtemperatur von 140-150° weiter erhitzt. Im Verlauf der Umsetzung verschwanden die farblosen Kristalle des Sarkosinester-hydrochlorids; stattdessen hatten sich in der sonst klaren Lösung grosse, schleimige Tropfen abgeschieden, aus denen langsam kleine Gasbläschen freiwurden.

Nach dem Erkalten wurde vom Ungelösten abgesaugt. Das Ungelöste war dunkelbraun gefärbt, hatte schmierige Konsistenz und zerfloss rasch an der Luft. Durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in 2 n Natronlauge wurden aus dem Ungelösten 10.61 g (lufttrocken) einer farblosen, kristallinen, in Natronlauge unlöslichen Substanz erhalten, die nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser bei 79-80° schmolz und durch misch-Schmp. mit einer authentischen Probe als N-Dimethyl-p-toluolsulfonamid identifiziert wurde. Es hatten sich also in dieser Reaktion 0.053 Mol oder 53 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Sarkosinester-hydrochlorid, an Dimethylamin bzw. dessen Tosylat gebildet.

Von der Benzol-Lösung, die in diesem Versuch angefallen war, wurde auf dem Wasserbad, zuletzt im Wasserstrahlvakuum, das Lösungsmittel abgezogen. Es hinterblieb ein gelbgrünes Öl, das noch stark nach Benzaldehyd roch.

Im Wasserstrahlvakuum auf dem Ölbad liessen sich aus dieser Mischung 6.77 g (0.064 Mol, 64 %) nicht umgesetzten Benzaldehyds zurückgewinnen.

Der Rückstand von dieser Destillation wurde im Hochvakuum erneut destilliert. Die Hauptmenge ging über bei 88-105°/0.001 mm (Dampf Temperatur) und wog 1.85 g. Die Substanz wurde zur Reinigung abermals fraktioniert und der Anteil 88-90°/0.001 mm zur Analyse gegeben; fast farbloses Öl mit leichtem Gelbgrünstich, $n_D^{20} = 1.5760$.

Analyse: 2.916 mg Subst.; 8.100 mg CO₂, 1.860 mg H₂O;
4.370 mg Subst.; 0.231 ccm N₂ (23/725).

Das Analysenergebnis führt zu der wahrscheinlichen Formel:

C₂₉H₃₄N₂O₃ (458.6): ber. C 75.95, H 7.47, N 6.11,
gef. C 75.80, H 7.14, N 5.82.

Zur Struktur dieser Substanz sind keine Aussagen möglich. Das IR-Spektrum (Film) der öligen Verbindung weist einen sehr lebhaften Untergrund auf, aus dem einzelne Banden nur sehr unscharf herausragen; näherer Aufschluss ist hieraus nicht zu erhalten.

360 mg der Substanz von der wahrscheinlichen Zusammensetzung C₂₉H₃₄N₂O₃ (0.79 mmol) wurden in 4 ccm Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin im Überschuss versetzt. Das ausfallende, orange gefärbte 2.4-Dinitrophenylhydrazon wurde abgesaugt, mit wenig Alkohol und endlich mit Wasser gewaschen und wog nach dem Trocknen im Exsiccator 432 mg; Roh-Schmp. 235-238°. Nach Umkristallisation aus Alkohol/Wasser Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzaldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon 239°. Es waren also etwa 1.5 mmol Benzaldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon entstanden; das deutet darauf hin, dass das Öl pro Mol Substanz in schwefelsaurer, wässrig-alkoholischer Lösung zwei Mol Benzaldehyd abspaltet.

Der Rückstand von der Destillation der Substanz C₂₉H₃₄N₂O₃ war ein schwarzes, recht hartes, glasiges Harz, aus dem keine weiteren Stoffe zu isolieren waren.

3. Umsetzung von vic. Tricarbonylverbindungen mit primären und sekundären Aminen

3.1 Umsetzung von Oxomalonester mit Glycinester

Isolierung des N-substituierten Oxamids $C_{10}H_{16}N_2O_6$ (XVa):
2.06 g (20 mmol) Glycin-äthylester und 1.74 g (10 mmol) Oxomalonensäure-diäthylester wurden vereinigt. Die sich augenblicklich erwärmende Mischung wurde über Nacht im Vakuumexsiccator belassen. Es hatte sich dann ein dicker Kristallbrei von feinen, farblosen Nadeln abgeschieden, der mit einem dunkel gefärbten Öl vermischt war. Die Mischung wurde mit wenig Alkohol angefeuchtet; das kristalline Reaktionsprodukt wurde abgetrennt und mit wenig Alkohol gewaschen. Rohausbeute 565 mg (21 % d. Th. bezogen auf eingesetzten Oxomalonester), Roh-Schmp. 137-140°. Aus Alkohol feine, verfilzte, farblose Nadeln, Schmp. 141°.

Analyse: 4.484 mg Subst.; 7.59 mg CO_2 , 2.45 mg H_2O ;

4.276 mg Subst.; 0.431 ccm N_2 (29/721);

4.432 mg Subst.; 9.82 ml 0.02 n $Na_2S_2O_3$.

$C_{10}H_{16}N_2O_6$ (260.3): ber. C 46.15, H 6.20, N 10.77, OC_2H_5 34.63,
gef. C 46.19, H 6.11, N 10.81, OC_2H_5 33.27.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich u.a. eine NH-Bande bei 3215 cm^{-1} , eine Bande für die Ester-Carbonylgruppe bei 1733 cm^{-1} und eine Bande für die Amid-Carbonylgruppe bei 1639 cm^{-1} .

Ein Misch-Schmp. der Verbindung mit einer aus Oxalsäure-diäthylester und Glycin-äthylester dargestellten authentischen Probe von (N,N'-dicarboxymethyl)-Oxamid ergab keine Depression. Die Reaktionsmutterlauge, die nach Abdunsten des Waschkalkohols als braunes, viskoses Öl anfiel, wurde nicht näher untersucht.

3.2 Umsetzung von Oxomalonester mit Alaninester

Isolierung des N-substituierten Oxamids $C_{12}H_{20}N_2O_6$ (XVb):
175 mg (1 mmol) Oxomalonensäure-diäthylester und 250 mg (2 mmol) Alanin-äthylester wurden vereinigt. Die sich augenblicklich erwärmende Mischung wurde über Nacht im Vakuumexsiccator belassen. Es hatten sich dann aus der dunkel gewordenen Mischung

feine, farblose Nadelchen abgeschieden; abgesaugt und mit wenig Alkohol vorsichtig gewaschen, 65 mg (22 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Oxomalonester), Roh-Schmp. 130-135°.

Aus Alkohol verfilzte, farblose Nadelchen, Schmp. 152°.

Analyse: 4.208 mg Subst.; 7.73 mg CO₂, 2.56 mg H₂O;

3.741 mg Subst.; 0.340 ccm N₂ (24/720).

C₁₂H₂₀N₂O₆ (288.3): ber. C 49.98, H 6.99, N 9.72,

gef. C 50.13, H 6.81, N 9.90.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich die NH-Bande bei 3257 cm⁻¹, die Bande für Ester-Carbonyl bei 1739 cm⁻¹ und die Bande für Amid-Carbonyl bei 1658 cm⁻¹.

Die Reaktionsmutterlauge hinterliess beim Eindunsten ein viskoses, braunes Öl, das nicht näher untersucht wurde.

3.3 Umsetzung von Oxomalonester mit Cyclohexylamin

a) Isolierung des N-substituierten Oxamids C₁₄H₂₄N₂O₂ (XVc) und des N-substituierten Imino-malonsäure-amids C₂₁H₃₅N₃O₂ (XVI):

1.74 g (10 mMol) Oxomalonensäure-diäthylester und 3.00 g (30 mMol) Cyclohexylamin wurden vereinigt. Die Mischung erstarrte unter

beträchtlicher Selbsterwärmung. Nach Stehen über Nacht wurde die entstandene breiige Masse mit etwas Alkohol angeteigt, abgesaugt und der Rückstand mit wenig Alkohol gewaschen. Dieser Rückstand wog roh (lufttrocken) 2.09 g, Roh-Schmp. 269°.

Aus Alkohol oder besser aus Dioxan farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. 272-273°. Die Substanz sublimiert bei Normaldruck unzer setzt ab 250°.

Analyse: 4.134 mg Subst.; 10.19 mg CO₂, 3.50 mg H₂O;

4.201 mg Subst.; 0.429 ccm N₂ (29/721).

C₁₄H₂₄N₂O₂ (252.4): ber. C 66.64, H 9.59, N 11.10,

gef. C 67.27, H 9.47, N 10.95.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich eine NH-Bande bei 3279 cm⁻¹ sowie die beiden Amid-Banden bei 1647 cm⁻¹ und 1515 cm⁻¹.

Ein Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe von (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid ergab keine Depression.

Die Ausbeute an reiner trockener Substanz war 1.87 g, das sind 74 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Oxomalonester.

Die Ausbeuten an Oxamid schwankten in Parallelansätzen sehr stark, die hier mitgeteilte Ausbeute war die höchste, die erhalten wurde; die geringste Ausbeute war in einem anderen Versuch 24 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Oxomalonester.

Die alkoholische Mutterlauge vom Oxamid wurde im Vakuum zur Trockne gedunstet; es hinterblieb eine dunkel gefärbte ölige Schmiere. Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Gemischen von Benzol und Petroläther (40-80°) wurden aus dieser Schmiere 11 mg einer Substanz isoliert, die in wachsartigen, farblosen Schuppen anfiel und die bei 127-128° schmolz.

Analyse: 3.315 mg Subst.; 8.442 mg CO₂, 2.940 mg H₂O;
3.127 mg Subst.; 0.339 ccm N₂ (23/721).

C₂₁H₃₅N₃O₂ (361.5): ber. C 69.75, H 9.76, N 11.62,
gef. C 69.50, H 9.93, N 11.86.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich die folgenden Banden: Eine NH-Bande bei 3265 cm⁻¹, die Banden für die CH-Schwingungen bei 2920 cm⁻¹ und 2845 cm⁻¹, sowie im Bereich der C=O- und C=N-Absorption Banden bei 1665 cm⁻¹ und 1637 cm⁻¹, und endlich die Amidbande II bei 1545 cm⁻¹.

b) Isolierung einer Substanz C₁₇H₃₂N₂O₅:

1.74 g (10 mmol) Oxomalonensäure-diäthylester und 3.00 g (30 mmol) Cyclohexylamin wurden vereinigt und das bei dieser Reaktion entstandene Oxamid (hier 49 % d. Th., bezogen auf Oxomalonester) wie unter 3.3-a beschrieben abgetrennt.

Die alkoholische Mutterlauge vom Oxamid wurde nach Abziehen des Alkohols und des überschüssigen Cyclohexylamins im Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbad wie folgt weiterbehandelt.

Bei Destillation im Hochvakuum ging die Hauptmenge zwischen 115-120°/0.01 mm (Dampftemperatur) über; diese Fraktion wog 200 mg und erstarrte in der Vorlage zu einem etwas schmierigen Produkt, das unscharf bei 42-44° schmolz. Nach abermaliger Destillation wurde die Fraktion 118-119°/0.01 mm zur Analyse gebracht.

Analyse: 3.333 mg Subst.; 7.280 mg CO₂, 2.750 mg H₂O;
5.124 mg Subst.; 0.372 ccm N₂ (23/716).

Die Analyse ergab die ungefähre Summenformel:

$C_{17}H_{32}N_2O_5$ (344.5): ber. C 59.27, H 9.37, N 8.13,
gef. C 59.60, H 9.23, N 7.89.

Das IR-Spektrum der Substanz weist über das ganze kurzwellige Gebiet bis etwa 3000 cm^{-1} starke Absorption auf; auf diesem Untergrund sind nur eine Bande bei 3333 cm^{-1} sowie die beiden Banden der CH-Schwingung schwach angedeutet. Im langwelligeren Gebiet finden sich die Banden bei 1754 cm^{-1} (mittel) und 1686 cm^{-1} (stark).

Als Destillationsrückstand verblieb eine grüngelb gefärbte, glasige Masse, aus der keine weiteren Substanzen isoliert werden konnten.

3.4 Umsetzung von Oxomalonester mit Piperidin

Isolierung des Oxomalonsäure-dipiperidids $C_{13}H_{20}N_2O_3$ (XVII):
870 mg (5 mmol) Oxomalonsäure-diäthylester und 1280 mg (15 mmol) Piperidin wurden vereinigt; die Mischung erwärmte sich augenblicklich. Nach zweiwöchigem Stehen hatten sich aus der gelben Lösung zwei grosse farblose Kristallbrocken abgeschieden, die, vorsichtig mit Petroläther ($40-80^\circ$) gewaschen, roh 750 mg wogen (etwa 59 % d. Th.); Roh-Schmp. $79-80^\circ$.

Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln recht gut löslich, mit Ausnahme von Petroläther ($40-80^\circ$) und Benzin ($80-110^\circ$).

Wiederholt aus Benzin ($80-110^\circ$) umkristallisiert, fällt die Substanz in kleinen, derben, farblosen Spiessen vom Schmp. 81° an.

Analyse: 3.375 mg Subst.; 7.700 mg CO_2 , 2.420 mg H_2O ;
4.484 mg Subst.; 0.449 ccm N_2 ($24/720$).

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (252.3): ber. C 61.90, H 7.99, N 11.10,
gef. C 62.26, H 8.02, N 10.90.

Das IR-Spektrum der Verbindung weist keine Bande im Gebiet der OH-Frequenzen auf. Im Gebiet der Carbonylabsorption finden sich eine Bande bei 1630 cm^{-1} und bei 1710 cm^{-1} , die der Amid- bzw. Keto-Carbonylschwingung zuzuordnen sind.

Die Verbindung gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, das in langen, kräftigen, hellgelben Nadeln anfällt, Zers.P. $181-182^\circ$ unter Rotfärbung.

Analyse: 3.673 mg Subst.; 7.128 mg CO₂, 1.810 mg H₂O;
3.819 mg Subst.; 0.669 ccm N₂ (23/724).

C₁₉H₂₄N₆O₆ (432.4): ber. C 52.77, H 5.59, N 19.45,
gef. C 52.96, H 5.51, N 19.24.

3.5 Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure-ester mit Cyclohexylamin

Isolierung des N-substituierten Oxarids C₁₄H₂₄N₂O₂-(XVc):
990 mg (6 mmol) Phenylbrenztraubensäure wurden mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan im Überschuss versetzt; nach Beendigung der stürmischen Gasentwicklung wurde das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur im Vakuum abgedunstet. Zu dem zurückbleibenden, leicht gelben Öl wurden 1500 mg (15 mmol) Cyclohexylamin in einem Guss zugegeben und die Komponenten gut durchmischt. Unter leichter Erwärmung vertiefte sich die Farbe der Mischung nach Gelbbrot.

Nach Stehen über Nacht hatte sich eine viskose, braune Masse gebildet. Diese wurde mit 10 ccm Äther ausgekocht, wobei sich feine, farblose Nadeln aus der Lösung abschieden; nach Waschen mit wenig Äther wogen diese 112 mg (Rohausbeute 7.4 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Phenylbrenztraubensäure), Roh-Schmp. 272°.

Aus wenig heissem Dioxan farblose Nadelchen; Schmp. und Misch-Schmp. mit (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid 272-273°.

Die Reaktionsmutterlauge wurde nicht näher untersucht.

3.6 Umsetzung von α-Ketobuttersäure-ester mit Cyclohexylamin

Isolierung des N-substituierten Oxamids C₁₄H₂₄N₂O₂-(XVc):
Die Umsetzung von 1300 mg (10 mmol) α-Ketobuttersäure-äthylester mit 2970 mg (30 mmol) Cyclohexylamin und Aufarbeitung des resultierenden zähen, gelben Öls wie in Versuch 3.5 beschrieben ergab 131 mg (5.2 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte α-Ketosäure) an (N,N'-dicyclohexyl)-Oxamid; identifiziert durch Schmp. und Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe.

Auch hier wurde die Reaktionsmutterlauge nicht näher untersucht.

3.7 Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-ester
mit primären und sekundären Aminen

a) Umsetzung mit Cyclohexylamin zum Säureamid $C_{14}H_{17}NO_2$:

820 mg (5 mmol) Phenylglyoxylsäure-methylester und 500 mg (5 mmol) Cyclohexylamin wurden bei Zimmertemperatur vereinigt. Die Mischung erwärmte sich leicht und war nach wenigen Minuten zu einem festen, farblosen Kristallbrei erstarrt. Nach dreistündigem Stehen wurde mit Petroläther ($40-80^\circ$) durchgeknetet; die Waschflüssigkeit wurde scharf abgesaugt. Roh-Ausbeute 1100 mg (95 % d. Th.), Roh-Schmp. $105-106^\circ$. Aus Petroläther ($40-80^\circ$) oder aus Alkohol/Wasser farblose Spiesse, Schmp. $113-114^\circ$.

Analyse: 2.864 mg Subst.; 7.648 mg CO_2 , 1.971 mg H_2O ;
3.187 mg Subst.; 0.181 ccm N_2 (25.2/759).

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3): ber. C 72.69, H 7.41, N 6.06,
gef. C 72.87, H 7.70, N 6.49.

Ein Misch-Schmp. mit einer aus Phenylglyoxylchlorid und Cyclohexylamin in Pyridin dargestellten authentischen Probe von Phenylglyoxyl-cyclohexylamid ergab keine Depression.

Setzt man Phenylglyoxylsäure-ester mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:3 unter den beschriebenen Bedingungen um, so wird ebenfalls Phenylglyoxyl-cyclohexylamid in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Bildung einer Schiff'schen Base wurde nicht beobachtet.

Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{14}H_{17}NO_2$ finden sich die NH-Bande bei 3279 cm^{-1} sowie die beiden Carbonyl-Banden bei 1684 cm^{-1} (Aryl-CO) und bei 1645 cm^{-1} (Amid-CO).

Das Amid $C_{14}H_{17}NO_2$ gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon. Mehrmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, schmilzt es ohne Zersetzung bei $242-243^\circ$.

Analyse: 2.312 mg Subst.; 4.950 mg CO_2 , 1.100 mg H_2O ;
3.340 mg Subst.; 0.518 ccm N_2 (23/724).

$C_{20}H_{21}N_5O_5$ (411.4): ber. C 58.38, H 5.15, N 17.03,
gef. C 58.43, H 5.32, N 17.04.

b) Umsetzung mit Piperidin zum Säureamid $C_{13}H_{15}NO_2$:

820 mg (5 mmol) Phenylglyoxylsäure-methylester und 426 mg (5 mmol) Piperidin wurden bei Zimmertemperatur zusammengegeben, wobei ei-

ne leichte Erwärmung eintrat. Nach wenigen Minuten war die Mischung zu einem festen, farblosen Brei erstarrt. Nach vierstündigem Stehen wurde mit Petroläther (40-80°) durchgeknetet und die Waschflüssigkeit scharf abgesaugt. Ausbeute 1050 mg lufttrockne Substanz (97 % d. Th.), Roh-Schmp. 103-105°. Aus Methanol/Wasser längliche, derbe, farblose Plättchen, Schmp. 106°.

Analyse: 3.791 mg Subst.; 10.010 mg CO₂, 2.400 mg H₂O;
5.663 mg Subst.; 0.329 ccm N₂ (27/722).

C₁₃H₁₅NO₂ (217.3): ber. C 71.87, H 6.96, N 6.45,
gef. C 72.06, H 7.08, N 6.28.

Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt im Gebiet der Carbonyl-Absorption zwei nahe beieinander liegende Banden bei 1645 cm⁻¹ (Amid-CO) und bei 1667 cm⁻¹ (Aryl-CO).

Das Amid C₁₃H₁₅NO₂ gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 221°.

Analyse: 3.361 mg Subst.; 7.106 mg CO₂, 1.460 mg H₂O;
3.284 mg Subst.; 0.516 ccm N₂ (23/724).

C₁₉H₁₉N₅O₅ (397.4): ber. C 57.42, H 4.82, N 17.63,
gef. C 57.70, H 4.86, N 17.26.

c) Umsetzung mit p-Anisidin zum Anil des Esters C₁₆H₁₅NO₃:
820 mg (5 mMol) Phenylglyoxylsäure-methylester und 615 mg (5 mMol) p-Anisidin wurden bei Zimmertemperatur vereinigt. Durch Umschwenken wurde das p-Anisidin in Lösung gebracht, wobei sich feine Nadelchen aus der Lösung wieder abschieden. Einige Tröpfchen einer mit dem Ester nicht mischbaren Flüssigkeit schieden sich nach wenigen Minuten ebenfalls ab; es handelt sich hierbei offenbar um Wasser. Nach Stehen über Nacht war die ganze Mischung zu einer grünlich-gelben, festen Masse erstarrt. Einmal aus Methanol umkristallisiert, wurden 1200 mg (89 % d. Th.) einer Substanz erhalten, die in grün-gelben, verfilzten Nadeln vom Schmp. 90-91° anfiel.

Analyse: 3.278 mg Subst.; 9.777 mg CO₂, 1.850 mg H₂O;
4.059 mg Subst.; 0.187 ccm N₂ (22/727).

C₁₆H₁₅NO₃ (269.3): ber. C 71.36, H 5.61, N 5.21,
gef. C 71.57, H 5.55, N 5.09.

Ein Misch-Schmelzpunkt der Verbindung mit der in Versuch 1.1-b

erhaltenen Substanz zeigte keine Depression.

Das Anil $C_{16}H_{15}NO_3$ gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-methylester-2.4-dinitrophenylhydrazon 167° .

Das IR-Spektrum der Verbindung $C_{16}H_{15}NO_3$ weist im Bereich der Carbonyl-Absorption nur eine Bande bei 1745 cm^{-1} (Ester-CO) auf.

d) Umsetzung mit p-Toluidin zum Anil des Esters $C_{16}H_{15}NO_2$:
3.28 g (20 mmol) Phenylglyoxylsäure-methylester und 2.14 g (20 mmol) p-Toluidin wurden bei Zimmertemperatur vereinigt; das p-Toluidin wurde durch Umschwenken in Lösung gebracht. Nach zweistündigem Stehen hatten sich aus der Lösung einige Tröpfchen einer mit dem Ester nicht mischbaren Flüssigkeit, offenbar Wasser, abgeschieden. Da die Mischung auch nach Stehen über Nacht nicht fest wurde, wurde sie im Vakuum fraktioniert. Die Hauptmenge ging bei $196-200^{\circ}/9\text{ mm}$ über; diese Fraktion wog 4.43 g (87 % d. Th.).

Zur Analyse wurde erneut im Hochvakuum destilliert. Die Substanz ging hier bei $105-110^{\circ}/0.001\text{ mm}$ (Dampf Temperatur) über; die Fraktion $107-108^{\circ}/0.001\text{ mm}$ wurde für Analyse, Brechungsindex und IR-Spektrum verwendet. Grüngelbes, etwas zähes Öl, $n_D^{25} = 1.6005$.

Analyse: 3.298 mg Subst.; 9.210 mg CO_2 , 1.830 mg H_2O ;
7.820 mg Subst.; 0.402 ccm N_2 (26/721).

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3): ber. C 75.86, H 5.97, N 5.53,
gef. C 76.21, H 6.21, N 5.57.

Die Substanz gibt ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-methylester-2.4-dinitrophenylhydrazon 167° .

Das IR-Spektrum des Anils $C_{16}H_{15}NO_2$ (als Film) weist im Gebiet der Carbonyl-Absorption nur eine Bande bei 1740 cm^{-1} (Ester-CO) auf.

3.8 Umsetzung von Diphenyltriketon mit primären aromatischen Aminen

a) Umsetzung mit p-Toluidin zum Anilhydrat $C_{22}H_{19}NO_3$ (XIXa):
Zu einer Lösung von 476 mg (2 mmol) Diphenyltriketon in 10 ccm trockenem Äther wurden 214 mg (2 mmol) p-Toluidin unter kräftigem Rühren zugegeben. Die Base löste sich langsam, und im Ver-

lauf weniger Minuten hatte sich ein Niederschlag von feinen, hellgelben Nadelchen gebildet; 660 mg (95 % d. Th.), Roh-Schmp. 111-113°.

Aus Benzin (80-110°) feine, hellgelbe Nadelchen, Schmp. 114-115°.

Analyse: 3.163 mg Subst.; 8.840 mg CO₂, 1.600 mg H₂O;
3.709 mg Subst.; 0.137 ccm N₂ (24/718).

C₂₂H₁₉NO₃ (345.4): ber. C 76.49, H 5.55, N 4.06,
gef. C 76.27, H 5.66, N 4.01.

Molekulargewicht (Rast) gef. 205, 211.

b) Umsetzung mit m-Nitranilin zum Anilhydrat C₂₁H₁₆N₂O₅-(XIXb):

Zu einer Lösung von 476 mg Diphenyltriketon (2 mMol) in 10 ccm trockenem Äther wurden 276 mg (2 mMol) m-Nitranilin unter kräftigem Rühren zugegeben. Die Base löste sich, und nach wenigen Sekunden fiel ein grünlich-gelber Niederschlag; 570 mg (74 % d. Th.), Roh-Schmp. 112-115° unter Zersetzung.

Mehrmals aus Benzin (80-110°) umkristallisiert, gelbe Nadelchen mit leicht grünem Farbton, Zers.P. 115°

Analyse: 3.254 mg Subst.; 7.988 mg CO₂, 1.260 mg H₂O;
3.611 mg Subst.; 0.242 ccm N₂ (24/718).

C₂₁H₁₆N₂O₅ (376.4): ber. C 67.01, H 4.29, N 7.44,
gef. C 66.99, H 4.33, N 7.28.

Molekulargewicht (Rast) gef. 239, 219.

c) Umsetzung mit p-Anisidin zum Anil C₂₂H₁₇NO₃-(XX):

Zu einer Lösung von 476 mg (2 mMol) Diphenyltriketon in 10 ccm trockenem Äther wurden unter kräftigem Rühren 246 mg (2 mMol) p-Anisidin zugegeben. Die Base löste sich rasch auf, und nach wenigen Minuten fiel ein Niederschlag von rotgelben, feinen Nadelchen aus; 510 mg, Roh-Schmp. 88-89°.

Beim Umkristallisieren der Substanz aus absolutem Benzin (80-110°) stieg der Schmelzpunkt der Verbindung beträchtlich an. Nach sechsmaliger Umkristallisation hatte die Verbindung eine tiefrote Farbe angenommen und fiel in Form von rechteckigen, derben Tafeln an, Schmp. 133°. Ausbeute an reiner Substanz 190 mg (etwa 28 % d. Th.).

Analyse: 3.765 mg Subst.; 10.608 mg CO_2 , 1.760 mg H_2O ;
3.160 mg Subst.; 0.126 ccm N_2 (24/710).

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (343.4): ber. C 76.95, H 4.99, N 4.08,
gef. C 76.89, H 5.23, N 4.28.

Molekulargewicht (Rast) gef. 321.

Die Substanz verliert beim Stehen an der Luft ihre tiefrote Farbe und verwittert wieder zu den ursprünglichen rotgelben, feinen Nadelchen.

3.9 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Cyclohexylamin

a) Isolierung von Cyclohexylammonium-benzoat und des Oxims
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 2.38 g (10 mMol) Diphenyltriketon wurden in einem Guss mit 2.97 g (30 mMol) Cyclohexylamin versetzt. Es trat augenblicklich Lösung ein; unter starker Erwärmung färbte sich die entstandene gelbe Lösung im Verlauf weniger Sekunden tief blutrot, wurde sehr viskos und erstarrte endlich. Nach Stehen über Nacht wurde die Mischung mit 25 ccm trockenem Äther aufgeköcht. Der in Äther unlösliche Anteil fiel in Form langer, farbloser Nadeln an, wog lufttrocken 710 mg und schmolz roh bei 165-170° unter Zersetzung.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzin (80-110°) lag der Zersetzungspunkt unscharf bei 168-170°.

Analyse: 3.081 mg Subst.; 7.792 mg CO_2 , 2.410 mg H_2O ;
2.991 mg Subst.; 0.179 ccm N_2 (22/722).

3.211 mg Subst.; 8.210 mg CO_2 , 2.580 mg H_2O ;
3.553 mg Subst.; 0.206 ccm N_2 (23/706).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221.3): ber. C 70.54, H 8.66, N 6.33,
gef. C 69.02, H 8.75, N 6.58,
gef. C 69.77, H 8.99, N 6.20.

110 mg (0.5 mMol) der Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ wurden mit 10 ccm 2 n HCl versetzt und die resultierende Suspension dreimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus dem mit geglühtem Natriumsulfat getrockneten Äther schieden sich beim Eindunsten 55 mg farblose Kristalle ab (91 % d. Th.), die nach Umkristallisieren aus heissem Wasser durch Schmp. und Misch-Schmp. als Benzoesäure identifiziert wurden.

Aus der salzsauren, wässrigen Lösung wurde nach Zugabe von Pyridin durch Reaktion mit Benzoylchlorid Benzoyl-cyclohexylamid gewonnen, identifiziert durch Schmp. und Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe.

Ein Misch-Schmp. der Verbindung $C_{13}H_{19}NO_2$ mit Cyclohexylammonium-benzoat ergab keine Depression des Zersetzungspunktes. Die 710 mg des entstandenen Cyclohexylammonium-benzoats entsprechen 3.2 mmol; das sind 32 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Diphenyltriketon.

Die ätherische Mutterlauge vom Cyclohexylammonium-benzoat wurde nacheinander mit je 20 ccm 2 n Salzsäure, gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt; die Ätherschicht wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedunstet. Es hinterblieben 3.25 g eines zähen, gelbgrünen Öles. Eine kleine Probe dieses Öles, in wenigen Tropfen Alkohol gelöst, gab mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin eine positive Reaktion auf Carbonylverbindungen. Die Gesamtmenge des Öles wurde daher in 20 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 10 ccm Wasser versetzt, und zu dieser Mischung Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat im Überschuss zugegeben; die Mischung wurde 5 Minuten zum gelinden Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht hatten sich aus der Lösung farblose, grobgefiederte Kristalle abgeschieden, die nach dem Trocknen 690 mg wogen und roh bei $193-196^\circ$ unter Gasentwicklung und Zersetzung schmolzen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser blieb der Zers.P. bei $206-207^\circ$.

Analyse: 2.982 mg Subst.; 7.830 mg CO_2 , 1.830 mg H_2O ;
3.657 mg Subst.; 0.274 ccm N_2 (23/705).

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (352.4): ber. C 71.57, H 6.86, N 7.95,
gef. C 71.65, H 6.87, N 8.02.

Eine Molekulargewichtsbestimmung nach Kast war nicht möglich, da die Substanz sich in Campher ab 170° zersetzte.

Die gefundenen 690 mg des Oxims entsprechen etwa 2 mmol, das sind 20 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Diphenyltriketon.

Die Mutterlauge von dem gebildeten Oxim wurde nicht näher untersucht.

b) Isolierung des Säureamids $C_{21}H_{23}NO_3$ (XXI) und Chromatographie der 2,4-Dinitrophenylhydrazone der Mutterlauge:

4.72 g (20 mmol) Diphenyltriketon wurden in einem Guss mit 5.84 g (60 mmol) Cyclohexylamin versetzt. Die Mischung erwärmte sich augenblicklich so stark, dass das Cyclohexylamin leicht aufsiedete; es resultierte eine tief blutrote Lösung. Die erkaltete und erstarrte Mischung wurde mit 50 ccm trockenem Äther aufgeköcht und das Ungelöste abgetrennt. Es fielen 1530 mg Cyclohexylammonium-benzoat (6.9 mmol, etwa 35 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Diphenyltriketon) an, identifiziert durch Vergleich mit einer authentischen Probe.

Die ätherische Mutterlauge vom Cyclohexylammonium-benzoat wurde nacheinander mit je 25 ccm 2 n Salzsäure, gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt; die Ätherschicht wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Beim langsamen Abdunsten des Äthers an der Luft schieden sich aus der allmählich viskoser werdenden Lösung farblose, rechteckige Blöcke ab, die sich durch vorsichtiges Abdekantieren von dem überstehenden grüngelben Öl trennen liessen. Die Kristalle wurden vorsichtig mit wenig Alkohol gewaschen; der Wasch-Alkohol wurde mit dem abdekantierten Öl vereinigt. Die isolierten Kristalle wogen lufttrocken 1410 mg, Roh-Schmp. 118° .

Die Umkristallisation der Substanz aus reinem Alkohol führt zu verhältnismässig grossen Verlusten; Umkristallisation aus Alkohol/Wasser gibt jedoch etwas schmierige Kristalle und ist daher nicht zu empfehlen. Auch bei raschem Abkühlen der Alkohol-Lösung fällt die Substanz stets in sehr grossen, rechteckigen, farblosen Blöcken an.

Der Schmelzpunkt der Substanz blieb auch bei mehrmaligem Umkristallisieren bei 118° .

Analyse: 3.733 mg Subst.; 10.222 mg CO_2 , 2.320 mg H_2O ;
3.418 mg Subst.; 0.133 ccm N_2 (24/710).

$C_{21}H_{23}NO_3$ (337.4): ber. C 74.75, H 6.87, N 4.15,
gef. C 74.73, H 6.96, N 4.17.

Molekulargewicht (Rast) gef. 321.

Im IR-Spektrum der Verbindung finden sich eine sehr breite Bande bei 3333 cm^{-1} sowie im Gebiet der Carbonylabsorption die Banden

der Amid-Carbonylschwingung bei 1645 cm^{-1} und als Schulter daran die der Aryl-Keton-Gruppe bei etwa 1666 cm^{-1} .

Die Verbindung gibt ein Oxim, das durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt als identisch mit dem in Versuch 3.9-a erhaltenen Oxim erkannt wurde.

Die erhaltenen 1410 mg der Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ entsprechen 4.2 mMol, das sind 21 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Diphenyltriketon.

Das Öl, das von der Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ abdekantiert worden war, wurde in 25 ccm Alkohol aufgenommen und mit einer Lösung von 2.00 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Die Mischung, aus der sich nach wenigen Minuten die ersten Kristalle abzuscheiden begannen, wurde über Nacht stehen gelassen. Es hatte sich dann ein dicker roter Brei gebildet. Der Niederschlag wog nach dem Trocknen 2380 mg; sein Verhalten beim Schmelzen wies ihn als ein Gemisch aus. Durch Umkristallisation war keine Reinigung zu erzielen.

Zahlreiche Versuche, das Gemisch durch Chromatographie zu trennen, ergaben bei Verwendung der meisten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische schlechte Trenneffekte.

In der endgültigen Versuchsanordnung wurden 500 mg des 2.4-Dinitrophenylhydrazon-Gemisches in 50 ccm eines Lösungsmittelgemisches aus einem Volumteil Benzol und neun Volumteilen Chloroform heiss gelöst. Beim Abkühlen der Lösung fiel ein sehr feinkristalliner Niederschlag eines tiefroten 2.4-Dinitrophenylhydrazons aus, der trocken 60 mg wog. Der Roh-Schmp. dieses Produkts lag bei $250\text{--}260^\circ$ unter Zersetzung und Schwarzfärbung.

Die Mutterlauge von diesem Niederschlag wurde auf eine 1 m lange Chromatographiersäule vom Durchmesser 4 cm gegeben. Als Füllmittel wurde Aluminiumoxyd "Woelm" sauer der Akt.-Stufe I verwendet. Eluiert wurde mit einem Lösungsmittelgemisch aus einem Volumteil Äther und 99 Volumteilen Petroläther ($40\text{--}80^\circ$).

Nach einer Laufzeit von etwa 150 Stunden war das Gemisch der 2.4-Dinitrophenylhydrazone soweit getrennt, dass die einzelnen Zonen auseinandergeschabt werden konnten.

Es hatten sich dann ziemlich nahe dem oberen Rand der Al_2O_3 -Säule eine etwa 2 cm breite hellrote Zone, etwas tiefer eine schmale hellgelbe Zone gebildet; an diese schloss sich fast

unmittelbar eine etwas verwaschene hellbraune Zone nach unten hin an. Am unteren Ende der Säule war noch ein schwacher, breiter und verwaschener hellgelber Farbton zu bemerken.

Die Rückgewinnung der 2,4-Dinitrophenylhydrazone aus den Adsorbaten erfolgte in der Art, dass die einzelnen Zonen aus dem Rohr geschabt wurden und das Al_2O_3 -Pulver in einem Extraktionsapparat mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert wurde.

Hierbei wurden nur die mittleren Teile der Zonen verwendet, die Randgebiete wurden verworfen.

Die Aufarbeitung der beiden untersten verwaschenen Zonen ergab keine wägbaren Substanzmengen.

Die oberste rote Zone ergab bei der Extraktion mit Dioxan eine rote Lösung, aus der mit Wasser ein tiefroter, sehr feinkristalliner Niederschlag ausfiel. Diese Substanz erwies sich durch ihr Löslichkeitsverhalten und durch ihren Schmelzpunkt als identisch mit der aus der ursprünglichen Benzol/Chloroform-Lösung ausgefallenen Substanz. Die beiden Anteile wurden vereinigt und wogen dann zusammen 90 mg. Die Substanz liess sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit nur aus einem Gemisch aus Dioxan und Benzin ($80-110^\circ$) umkristallisieren. Auch bei sehr langsamem Abkühlen der Mutterlauge fiel die Substanz nur in äusserst feinkristallinem Zustand an, sodass die Reinigung mit gewissen Schwierigkeiten verbunden war. Nach sechsmaligem Umlösen aus dem genannten Lösungsmittelgemisch änderte sich das Schmelzpunkts-Verhalten der Verbindung nicht mehr; das so erhaltene Produkt wurde zur Analyse gegeben.

Mikrokristallines, tiefrotes Pulver, beginnende Zersetzung bei 295° , Zers.P. 299° unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung.

Analyse: 2.920 mg Subst.; 5.249 mg CO_2 , 0.830 mg H_2O ;
3.763 mg Subst.; 0.765 ccm N_2 (23/724).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_8$ (494.4): ber. C 48.59, H 2.86, N 22.66,
gef. C 49.06, H 3.18, N 22.34.

Die zweite, hellgelbe Zone des Chromatogramms ergab bei der Extraktion mit Alkohol eine gelb-orange gefärbte Substanz, deren Zersetzungspunkt unscharf bei $180-200^\circ$ lag. Sechsmalige Umkristallisation aus Alkohol/Wasser liess die Verbindung in feinen, hellorange gefärbten Nadelchen anfallen; Zers.P. 235° .

Analyse: 3.189 mg Subst.; 7.530 mg CO₂, 2.070 mg H₂O;
2.942 mg Subst.; 0.343 ccm N₂ (24/723).

Die Analysenwerte ergaben die Summenformel:

C₂₃H₃₂N₄O₄ (428.5): ber. C 64.46, H 7.53, N 13.06,
gef. C 64.44, H 7.26, N 12.75.

Die Substanz konnte nicht identifiziert werden.

Über die quantitativen Verhältnisse in dem Gemisch der 2.4-Dinitrophenylhydrazone ist auf Grund der komplizierten Trennung und der teilweise recht verlustreichen Reinigung keine Aussage möglich.

c) Untersuchungen am Säureamid C₂₁H₂₃NO₃-(XXI):

c/1) Darstellung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons C₂₇H₂₇N₅O₆:
200 mg (etwa 0.6 mmol) der in Versuch 3.9-b isolierten Substanz C₂₁H₂₃NO₃ wurden mit einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt und die Mischung über Nacht stehen gelassen. Es hatte sich dann ein eigelber, flockiger Niederschlag gebildet, der lufttrocken 470 mg wog (theoretisch maximal 310 mg) und dessen Roh-Schmp. bei 120° (unter Verfärbung) lag. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser gelbe, kleine Nadeln, Zers.P. 179-180°.

Analyse: 2.466 mg Subst.; 5.635 mg CO₂, 1.210 mg H₂O;
4.815 mg Subst.; 0.578 ccm N₂ (24/726).

C₂₇H₂₇N₅O₆ (517.5): ber. C 62.66, H 5.26, N 13.53,
gef. C 62.36, H 5.49, N 13.18.

c/2) Versuch, die Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ zu benzoylieren: 112 mg (0.3 mmol) der Verbindung C₂₁H₂₃NO₃, in 5 ccm Pyridin gelöst, wurden unter Eiskühlung mit 50 mg Benzoylchlorid in 15 ccm Pyridin versetzt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aufarbeitung in der üblichen Weise ergab 95 mg (85 %) der Ausgangssubstanz, identifiziert durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt.

c/3) Versuch, die Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ sauer zu verseifen: 170 mg (etwa 0.5 mmol) der Verbindung C₂₁H₂₃NO₃ wurden in einer Mischung aus 10 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure eine Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde

mit Wasser bis zur vollständigen Ausfällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen; trocken 150 mg (88 %), Roh-Schmp. 117° . Aus Alkohol rechteckige, farblose Blöcke, Schmp. und Misch-Schmp. mit der Ausgangssubstanz 118° .

c/4) Alkalische Spaltung der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$:

337 mg (1 mMol) der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_3$ wurden in 25 ccm Alkohol gelöst und die Lösung mit 125 mg KOH (etwas mehr als 2 mMol) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten unter Rückfluss gekocht; anschliessend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der trockene Rückstand mit 25 ccm Äther ausgekocht. Der Äther wurde abgegossen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und abdunsten gelassen. Es hinterblieben 170 mg (73 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Rückstandes; nach Umkristallisation aus Alkohol/Wasser Schmp. und Misch-Schmp. mit Mandelsäure-cyclohexylamid $94-95^{\circ}$.

Der ätherunlösliche Rückstand wurde mit 5 ccm 2 n HCl übergossen und die resultierende Lösung zweimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus der Ätherschicht wurden 105 mg (86 % d. Th.) Benzoesäure isoliert, identifiziert durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt.

d) Darstellung von O-Benzoyl-N-cyclohexyl-mandelsäure-amid (XXII):

d/1) Darstellung von N-Cyclohexyl-mandelsäure-amid:

Mandelsäure-methylester wurde mit Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:1.1 eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte, erstarrte Mischung wurde mit wenig verdünnter, eiskalter Salzsäure durchgeknetet und der ungelöste Rückstand von der Waschflüssigkeit abgesaugt. Umkristallisation aus Benzin ($80-110^{\circ}$), Methanol/Wasser und wieder Benzin ($80-110^{\circ}$) ergab das gewünschte Mandelsäure-cyclohexylamid in Form von farblosen, verwachsenen Nadeln, Schmp. $94-95^{\circ}$, Ausbeute an reiner Substanz 65 % d. Th.

d/2) Benzoylierung des N-Cyclohexyl-mandelsäure-amids:

Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 233 mg (1 mMol) Mandelsäure-cyclohexylamid in 5 ccm trockenem Pyridin wurde langsam eine eiskalte Lösung von 155 mg (1.1 mMol) Benzoylchlorid in

10 ccm trockenem Pyridin zugegeben. Die Mischung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann auf Eis gegossen. Die sich ausscheidende farblose, etwas schmierige Substanz fiel nach viermaliger Umkristallisation aus Alkohol/Wasser in farblosen, derben Nadeln an, Schmp. 143° , Ausbeute an reiner Substanz 184 mg, das sind 55 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Amid.

Analyse: 2.893 mg Subst.; 7.945 mg CO_2 , 1.740 mg H_2O ;
3.155 mg Subst.; 0.123 ccm N_2 (22/728).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4): ber. C 74.75, H 6.87, N 4.15,
gef. C 74.94, H 6.73, N 4.32.

Im IR-Spektrum des O-Benzoyl-N-cyclohexyl-mandelsäure-amids finden sich die NH-Bande bei 3257 cm^{-1} , die Ester-Carbonylschwingung bei 1724 cm^{-1} und die Amid-Carbonylbande bei 1650 cm^{-1} . Nach dem Schmelzpunktsverhalten und nach Ausweis des Spektrums ist O-Benzoyl-N-cyclohexyl-mandelsäure-amid nicht identisch mit der in Versuch 3.9-b isolierten Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$.

3.10 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Piperidin

a) Darstellung des O-Benzoyl-mandelsäure-piperidids $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (XXIIIa): 2.38 g (10 mmol) Diphenyltriketon und 2.03 g (15 mmol) Piperidin wurden bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Unter beträchtlicher Wärmeentwicklung und Tieftrotfärbung entstand eine klare Lösung, aus der jedoch sofort wieder ein dicker Niederschlag ausfiel. Nach vierstündigem Stehen wurde die erkaltete Mischung mit wenig Petroläther ($40-80^{\circ}$) durchgeknetet und die rotgefärbte Waschflüssigkeit scharf abgesaugt. Es hinterblieben 2.80 g (87 % d. Th.) einer farblosen, kristallinen Substanz, Roh-Schmp. $136-139^{\circ}$. Aus Benzin ($80-110^{\circ}$) oder Alkohol/Wasser farblose Blättchen von schuppigem, wachsartigem Aussehen, Schmp. 146° .

Analyse: 3.645 mg Subst.; 9.980 mg CO_2 , 2.250 mg H_2O ;
2.134 mg Subst.; 0.089 ccm N_2 (23/711).

3 728 mg Subst.; 10.152 mg CO_2 , 2.240 mg H_2O ;
4.052 mg Subst.; 0.160 ccm N_2 (24/718).

$C_{20}H_{21}NO_3$ (323.4): ber. C 74.28, H 6.55, N 4.33,
gef. C 74.72, H 6.91, N 4.50,
gef. C 74.31, H 6.72, N 4.29.

Die Substanz ist nicht merklich löslich in Wasser, kalten verdünnten Säuren und kalten verdünnten Laugen. Sie lässt sich nicht benzoylieren und gibt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert die Verbindung nicht.

Im IR-Spektrum der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ findet sich keine OH-Bande. Dagegen weist das Spektrum im Gebiet der Carbonyl-Absorption zwei starke, deutlich getrennte Banden bei 1647 cm^{-1} (Amid-Carbonyl) und bei 1724 cm^{-1} (Ester-Carbonyl) auf.

b) Verseifung der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ zu Benzoesäure und Mandelsäure-piperidid: 1620 mg (5 mMol) der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ und 560 mg (10 mMol) KOH wurden in 50 ccm Methanol eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Lösungsmittel, zum Schluss im Vakuum, abgezogen; der trockene Rückstand wurde mit insgesamt 100 ccm Wasser in mehreren Portionen durchgекnetet. Es hinterblieben 670 mg (61 % d. Th.) einer farblosen, kristallinen Substanz, Roh-Schmp. $76-77^\circ$. Aus Benzin ($80-110^\circ$) farblose Spiesse, Schmp. 77° .

Analyse: 3.555 mg Subst.; 9.292 mg CO_2 , 2.540 mg H_2O ;
4.430 mg Subst.; 0.256 ccm N_2 (23/718).

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3): ber. C 71.21, H 7.82, N 6.39,
gef. C 71.33, H 7.99, N 6.29.

Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt eine OH-Bande bei 3400 cm^{-1} und eine Amid-Carbonylbande bei 1626 cm^{-1} .

Ein Misch-Schmelzpunkt der Verbindung mit einer authentischen Probe von Mandelsäure-piperidid ergab keine Depression.

Die wässrig-alkalische Waschlösung vom Mandelsäure-piperidid wurde angesäuert und mit insgesamt 100 ccm Äther in vier Portionen ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Ätherauszügen wurden 590 mg (97 % d. Th.) Benzoesäure isoliert, identifiziert durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt.

c) Synthese der Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ aus Mandelsäure-ester:
Mandelsäure-methylester wurde mit Piperidin im Molverhältnis 1 : 1.1 eine Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Es entstand eine gelbe, glasige Masse, aus der das Mandelsäure-piperidid nicht ohne weiteres zu isolieren war. Das Reaktionsprodukt wurde daher in Methanol aufgenommen und, um nicht umgesetzten Ester zu verseifen, mit einer dem eingesetzten Mandelsäure-ester äquimolaren Menge Kaliumhydroxyd 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Methanol wurde im Vakuum abgezogen; der Rückstand wurde mit Wasser angeteigt und die Mischung mit verdünnter Salzsäure vorsichtig angesäuert. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurde das Ungelöste abgetrennt und mehrmals aus Benzin (80-110°) umkristallisiert; farblose Spiesse, Schmp. 77°, Ausbeute 10 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Mandelsäure-ester.

220 mg (1 mMol) Mandelsäure-piperidid wurden in 2 ccm trockenem Pyridin gelöst und im Eisbad gekühlt. Dazu wurde vorsichtig eine auf 0° vorgekühlte Lösung von 140 mg (1 mMol) Benzoylchlorid in 5 ccm trockenem Pyridin gegeben und die Mischung eine halbe Stunde im Eisbad belassen. Danach wurde auf wenig fein zerstoßenes Eis gegossen und das sich ausscheidende Öl mit eiskaltem Wasser durchgeknetet; hierbei wurde das Öl fest. Aus Methanol/Wasser farblose grosse Tafeln, aus Benzin (80-110°) wachsartige, schuppige Blättchen von glimmerartigem Aussehen; Schmp. und Misch-Schmp. mit der in Versuch 3.10-a dargestellten Substanz 146°; Ausbeute an reinem Produkt 190 mg (85 % d. Th.).

d) Versuch, die Verbindung $C_{20}H_{21}NO_3$ aus Phenylglyoxylsäure-piperidid und Benzaldehyd darzustellen: 217 mg (1 mMol) Phenylglyoxylsäure-piperidid (vgl. Vers. 3.7-b), 106 mg Benzaldehyd (1 mMol) und 170 mg (2 mMol) Piperidin wurden zusammen in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler eine halbe Stunde lang auf etwa 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 5 ccm verdünnter Salzsäure durchgeknetet; das Unlösliche wurde abgetrennt und zweimal aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Es fielen 195 mg (90 % der eingesetzten Menge) an reiner Substanz an; Schmp. und Misch-Schmp. mit Phenylglyoxylsäure-piperidid 106°.

Eine Reaktion zwischen den Komponenten hatte also unter den erwähnten Bedingungen nicht stattgefunden.

3.11 Umsetzung von Diphenyltriketon mit Diäthylamin

Isolierung des O-Benzoyl-N-diäthyl-mandelsäure-amids C₁₉H₂₁NO₃-
(XXIIIb): 2.38 g (10 mmol) Diphenyltriketon und 2.19 g (30 mmol) Diäthylamin wurden bei Zimmertemperatur vereinigt. Die Mischung erwärmte sich augenblicklich und nahm eine tiefrote Farbe an. Nach eintägigem Stehen hatten sich aus der Lösung farblose, schräg abgeschnittene, längliche Plättchen abgeschieden. Rohausbeute 920 mg (etwa 30 % d. Th., bezogen auf eingesetztes Diphenyltriketon), Roh-Schmp. 109-110°. Aus Methanol/Wasser farblose, schräg abgeschnittene Plättchen, Schmp. 110-111°.

Analyse: 3.720 mg Subst.; 9.990 mg CO₂, 2.250 mg H₂O;
3.140 mg Subst.; 0.131 ccm N₂ (21/723).

C₁₉H₂₁NO₃ (311.4): ber. C 73.28, H 6.80, N 4.50,
gef. C 73.29, H 6.77, N 4.61.

Die Substanz reagiert nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Im IR-Spektrum der Verbindung findet sich keine OH-Bande; dagegen weist das Spektrum im Gebiet der Carbonyl-Absorption die Bande für Ester-Carbonyl bei 1718 cm⁻¹ und die für Amid-Carbonyl bei 1634 cm⁻¹ auf.

Die rotgefärbte Reaktionsmutterlauge wurde nicht näher untersucht.

Literaturverzeichnis

- (1) E. Dane, O. Balcke, H. Hammel und F. Müller,
Liebigs Ann. Chem. 607, 92 (1957)
H. Hammel, Univ. München, Dissertation (1953)
F. Müller, Univ. München, Dissertation (1958)
O. Balcke, Univ. München, Dissertation (1959)
- (2) Übersicht: O. Bayer, in Houben-Weyll, Methoden der org.
Chemie, 4. Aufl., Bd. VII, S. 484
- (3) H. Stobbe und A. Lippold,
J. prakt. Chem. (2), 90, 277 (1914)
R. Stoermer und T. Biesenbach,
Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1958 (1905)
H. E. Carter und E. J. van Loon,
J. Amer. Chem. Soc. 60, 1077 (1938)
J. L. E. Erickson und G. N. Grammer,
J. Amer. Chem. Soc. 80, 5466 (1958)
- (4) B. R. Brown, Quart. Reviews 5, 131 (1951)
- (5) P. Dyson und D. L. Hammick,
J. chem. Soc. (London) 1937, 1724
M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern und D. L. Hammick,
ibid. 1939, 809
B. R. Brown und D. L. Hammick, ibid. 1949, 173, 659
- (6) H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin,
Helv. chim. acta 31, 514, 924 (1948)
- (7) J. H. Boyer und L. R. Morgan
J. Amer. Chem. Soc. 80, 3012 (1958)
- (8) E. Dane, R. Heiss und H. Schäfer,
Angew. Chemie 71, 339 (1959)
R. Heiss, Univ. München, Dissertation (1958)
- (9) F. Weygand und E. Leising, Chem. Ber. 87, 248 (1954)
- (10) F. Micheel und S. Thomas, Chem. Ber. 90, 2906 (1957)
F. Micheel und H. Haneke, ibid. 92, 306 (1959)
F. Micheel und W. Meckstroh, ibid. 92, 1675 (1959)

- (11) K. Dickoré und F. Kröhnke, Chem. Ber. 93, 1068 (1960)
und frühere Arbeiten
Zusammenfassung: F. Kröhnke, Angew. Chemie 65, 605 (1953)
- (12) W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3884 (1908)
id. ibid. 42, 4072 (1909)
- (13) H. Pirzer, Univ. München, Dissertation (1957)
- (14) R. S. Curtiss und F. G. C. Spencer,
J. Amer. Chem. Soc. 31, 1053 (1909)
R. S. Curtiss und E. K. Stracham, ibid. 33, 396 (1911)
R. S. Curtiss, H. S. Hill und R. H. Lewis,
ibid. 33, 400 (1911)
- (15) R. de Neufville und H. von Pechmann,
Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3375 (1890)
- (16) C. Gastaldi und F. Cherchi, Gazz. chim. ital. 43, I, 301
- (17) A. Lachmann, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1509 (1923)
- (18) J. D. Roberts, D. R. Smith und C. C. Lee,
J. Amer. Chem. Soc. 73, 618 (1951)
- (19) B. Eistert, G. Bock, E. Kosch und F. Spalink,
Chem. Ber. 93, 1451 (1960)
- (20) E. P. Kohler und J. L. E. Erickson,
J. Amer. Chem. Soc. 53, 2301 (1931)
- (21) D. B. Sharp und H. A. Hofmann,
J. Amer. Chem. Soc. 72, 4311 (1950)
- (22) R. C. Fuson, J. F. Matuszeski und A. R. Gray,
J. Amer. Chem. Soc. 56, 2099 (1934)
- (23) C. Glückmann, Mh. f. Chemie 11, 248 (1890); vgl. auch
A. Claus und W. Neucranz, J. prakt. Chem. (2), 44, 80 (1891)
- (24) E. Baer und M. Kates, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1482 (1945)
- (25) R. M. Herbst und D. Shemin,
Org. Syntheses, Coll. Volume II, 519
- (26) W. Voss, Liebigs Ann. Chem. 485, 283 (1931)
- (27) T. Curtius und H. Lang, J. prakt. Chem. (2), 44, 544 (1891)

- (28) H. Brenner, *Helv. chim. acta* 36, 1109 (1953)
- (29) E. Fischer, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 34, 453 (1901)
- (30) A. W. Dox, *Org. Syntheses, Coll. Volume I*, 266
- (31) A. Dornow und H. Grabhöfer, *Chem. Ber.* 91, 1824 (1958)
- (32) L. A. Bigelow und R. S. Hanslick,
 Org. Syntheses, Coll. Volume II, 244
- (33) R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin, *The Identification of Organic Compounds*, New York: Wiley & Sons
- (34) H. Pesenecker, *Univ. München, Diplomarbeit* (1959)
- (35) B. B. Corson, N. E. Sanborn und P. R. van Ess,
 J. Amer. Chem. Soc. 52, 1623 (1930)

L e b e n s l a u f

Ich wurde geboren am 24. Oktober 1926 in Hamburg als Sohn des Kaufmanns Hermann Pesenecker und seiner Ehefrau Erna, geb. Hamer.

Ich besuchte zunächst die Walddörfer-Schule in Hamburg-Volksdorf. Nach der Übersiedelung meiner Eltern nach Garmisch-Partenkirchen im Jahre 1940 besuchte ich die dortige Oberschule für Jungen; von dieser Anstalt ging ich 1944, infolge der Kriegseignisse nur mit der Notreife, ab.

Da nach Kriegsende die Notreife nicht als Zulassung zum Studium anerkannt wurde, besuchte ich im Winter 1945/46 einen von der Universität Hamburg eingerichteten Vorkurs, dessen Abschlusszeugnis zum Hochschulstudium berechnigte.

Im Sommer-Semester 1946 inskribierte ich mich für das Studienfach Chemie an der Universität Hamburg. Nach Ableistung eines halbjährigen Aufbaudienstes im Winter 1946/47 erhielt ich die Zulassung zum Studium an der Universität München, wo ich seit dem Sommersemester 1947 Chemie studierte.

Infolge der kriegsbedingten Zerstörung der Institute und des Andrangs zum Studium konnte mir ein Arbeitsplatz im Labor erst nach dem 4. Semester zugeteilt werden. Im Mai 1953 legte ich die Diplom-Vorprüfung ab; da sich die Verhältnisse noch nicht normalisiert hatten, musste ich abermals zwei Semester auf die Zuteilung eines Arbeitsplatzes im organischen Grundpraktikum warten. Im Februar 1957 legte ich das Diplom-Hauptexamen ab. Von März 1957 bis Juli 1960 war ich mit der Abfassung der Diplom- und Doktorarbeit im Labor von Frau Prof. Dr. E. Dane am Institut für Organische Chemie der Universität München beschäftigt.

Auf Grund der Währungsumstellung im Jahre 1948 war ich ab Ende 1949 gezwungen, mir die Studienkosten, und später, nach dem Tode meines Vaters im Jahre 1954, auch den Lebensunterhalt durch Ferien- und Semesterarbeit selber zu verdienen.

Seit August 1955 bin ich verheiratet. Seit Oktober 1957 bin ich als Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität München tätig.

